

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE AUSWIRKUNGEN
ZWEIER VERSCHIEDENER EINNAHME-SCHEMATA
DES SYNTHESEHEMMERS ALLOPURINOL
AUF DAS VERHALTEN DER
HARNSÄUREAUSSCHIEDUNG IM URIN

Malka Aranowicz

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551910_0045

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. Zöllner

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE AUSWIRKUNGEN ZWEIER VERSCHIEDENER EINNAHME-SCHEMATA DES SYNTHETISCHEN ALLOPURINOL AUF DAS VERHALTEN DER HARNSÄUREAUSSCHIEDUNG IM URIN.

(Beobachtungen unter den Bedingungen eines Ernährungsexperiments mit dreizehn Versuchspersonen, in dem industrielle Fertiggerichte zusammen mit einer modifizierten Formeldiät verabfolgt wurden, bei gleichzeitiger dosierter Zufuhr von Purinen in Form von Ribonukleinsäure aus Hefe).

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Malka Aranowicz

aus

München

Berichterstatter: PROFESSOR Dr. N. ZÖLLNER

Dekan: PROFESSOR Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 6.4.1976



I N H A L T S Ü B E R S I C H T

	Seite
A. EINLEITUNG -----	2
B. METHODIK -----	5
I. Zeitlicher Versuchsablauf -----	5
II. Auswahl der Versuchspersonen -----	7
III. Einteilung in Gruppen -----	9
IV. Durchführung des Versuchs -----	10
1. Sammeln des Urins -----	10
2. Verarbeitung des gesammelten Urins -----	11
3. Verabreichung des Allopurinol -----	11
4. Verabreichung des Purinzusatzes -----	12
a) Allgemeines -----	12
b) Art der verwendeten RNS -----	13
c) Berechnung des Purin-N-Gehaltes der RNS-Hefe- -----	14
d) Verabreichungsmodus -----	14
5. Ernährung der Versuchsteilnehmer -----	15
a) Allgemeine Richtlinien -----	15
b) Kalorienbedarf -----	16
c) Industriell hergestellte Fertiggerichte als Grunddiät -----	17
d) Die modifizierte Formeldiät -----	19
6. Gesamte Purin-N-Belastung -----	23
7. Zusätzliche Versuchsbedingungen -----	23

	Seite
V. Ermittlung der Primärparameter -----	24
1. Harnsäurebestimmung -----	24
a) Allgemeines -----	24
b) Methodik und Prinzip -----	24
c) Zur Messung erforderliche Lösungen -----	24
d) Durchführung der Harnsäurebestimmung -----	26
e) Durchführung der Photometrie -----	27
f) Berechnungen -----	29
g) Bestimmung der Konzentration von Kreatinin und Harnstoff-N im Urin-----	31
VI. Bestimmung der abgeleiteten Größen -----	33
1. Vorbemerkung -----	33
2. Berechnung der abgeleiteten Größen -----	33
a) Harnsäureausscheidung pro Minute -----	33
b) Harnsäure-Tagesausscheidung -----	33
VII. Zur Versuchsdurchführung waren folgende Hilfs- mittel erforderlich -----	34
1. Für die Nahrungszufuhr -----	34
2. Material für die RNS-Zufuhr und Allopurinolzu- fuhr -----	36
3. Für die Harnsäurebestimmung -----	37
C. ERGEBNISSE -----	38
I. Harnsäureausscheidung im Urin -----	38
1. Verhalten der Gruppe I -----	38
2. Gruppe II -----	41
3. Gegenüberstellung von Gruppe I und Gruppe II ---	43
4. Verhalten der statistischen Größen s (Standard- abweichung) und $s_{\bar{x}}$ (mittlerer Fehler) -----	45
II. Kreatinin und Harnstoff-N -----	46
1. Kreatinin-Ausscheidung -----	46
2. Harnstoff-N-Ausscheidung -----	47

	Seite
III. Berechnung der Signifikanz -----	48
1. Rechengang für die Berechnung des mittleren	
Fehlers $s_{\bar{x}}$ -----	51
a) Berechnung des Mittelwertes $\bar{x}$ -----	51
b) Berechnung der Standardabweichung s -----	52
c) Berechnung des mittleren Fehlers $s_{\bar{x}}$ -----	52
d) Als Beispiel sei wiederum der 19.1. (10.Ver-	
suchstag) angeführt -----	52
2. Durchführung des t-Tests -----	54
a) Der F-Test (allgemeiner Rechengang) -----	54
b) Rechengang für t (Vergleich zweier Werte (Paar-	
vergleich) innerhalb einer identischen Gruppe) -----	54
c) Ermittlung von t beim Vergleich der Mittelwerte	
zweier verschiedener Kollektive -----	56
IV. Signifikanz der Allopurinol-Wirkung auf die Harnsäure-	
Ausscheidung im Urin (allgemeiner Rechengang s.III.3)-----	57
1. Nachweis der Anwendbarkeit des t-Tests mit Hilfe des	
F-Tests -----	57
a) Gruppe I (n = 7) -----	57
b) Gruppe II (n = 6) -----	60
c) Gruppe I: (n = 7) (Dosierung I) -----	63
d) Gruppe I: (n = 7) (Dosierung II) -----	64
2. Prüfung der Signifikanz der Allopurinol-Wirkung bei	
Gruppe I (n = 7) -----	65
a) Vergleich der Harnsäure-Ausscheidung vom 21.1.	
(12. VT) und 7.2. (29. VT) -----	65
b) Vergleich der Harnsäure-Ausscheidungen vom 22.1.	
(13. VT) und 8.2. (30. VT) -----	66
c) Vergleich der Harnsäure-Ausscheidung vom 23.1.	
(14. VT) und 9.2. (31.-VT) -----	67
d) Vergleich der Harnsäureausscheidungen vom 24.1.	
(15. VT) und 10.2. (32. VT) -----	68

	Seite
3. Prüfung der Signifikanz der Allopurinol-Wirkung bei Gruppe II ($n = 6$) -----	69
a) Vergleich der Harnsäure-Ausscheidung vom 21.1. (12. VT) und 7.2. (29. VT) -----	69
b) Vergleich der Harnsäure-Ausscheidung vom 22.1. (13. VT) und 8.2. (30. VT) -----	70
c) Vergleich der Harnsäure-Ausscheidung vom 23.1. (14. VT) und 9.2. (31. VT) -----	71
d) Vergleich der Harnsäure-Ausscheidung vom 24.1. (15. VT) und 10.2. (32. VT) -----	72
4. Vergleich der Harnsäure-Ausscheidungen von Gruppe I ($n_I = 7$, Dosierung I) und Gruppe II ($n_{II} = 6$, Dosierung II) -----	73
a) Vergleich der Harnsäureausscheidung von Gruppe I und Gruppe II vom 21.1. (12. Versuchstag) -----	73
b) Vergleich der Harnsäureausscheidung von Gruppe I und Gruppe II vom 22.1. (13. Versuchstag) -----	74
c) Vergleich der Harnsäureausscheidung von Gruppe I und Gruppe II vom 23.1. (14. Versuchstag) -----	74
d) Vergleich der Harnsäure-Ausscheidung von Gruppe I und Gruppe II vom 24.1. (15. Versuchstag) -----	75
5. Vergleich der Harnsäureausscheidung von Gruppe I ($n_I = 7$, Dosierung II) und Gruppe II ($n_{II} = 6$, Dosierung I) -----	75
a) Vergleich der Harnsäureausscheidung von Gruppe I und Gruppe II vom 7.2. (29. VT) -----	75
b) Vergleich der Harnsäureausscheidung von Gruppe I und Gruppe II vom 8.2. (30. Versuchstag) -----	76
c) Vergleich der Harnsäure-Ausscheidung von Gruppe I und Gruppe II vom 9.2. (31. Versuchstag) -----	76
d) Vergleich der Harnsäureausscheidung von Gruppe I und Gruppe II vom 10.2. (32. Versuchstag) -----	77

	Seite
V. Auswertung der Ergebnisse der Signifikanzberechnung----	78
1. Ergebnis der Signifikanzberechnung für die einzelnen Gruppen-----	78
2. Ergebnis der Signifikanzberechnung für den Vergleich beider Gruppen -----	78
D. DISKUSSION -----	79
I. Vorbemerkung -----	79
II. Kreatinin-Clearance -----	79
III. Harnsäureausscheidung unter 4 g RNS-Belastung bei verschiedenen Autoren im Vergleich zur Harnsäureausscheidung in unserem Versuch bei 3 g RNS-Belastung -----	81
IV. Vergleich der Allopurinol-Wirkung auf die Harnsäureausscheidung im Urin mit den Angaben anderer Gruppen ----	82
V. Wirkung von Allopurinol auf die Konzentration der Harnsäure im Urin -----	83
VI. Bemerkungen zur verwendeten Diät -----	85
VII. Durchführung der Eichung	
1. Vergleich gemessener Exfunktionswerte mit errechneten bei bekannten Plasma-Harnsäurekonzentrationen -----	88
2. Die Reaktionsgeschwindigkeit (Harnsäure $\longrightarrow$ Allantoin) unter Uricase-Einwirkung -----	92
E. ZUSAMMENFASSUNG -----	95
F. LITERATUR -----	96

VERZEICHNIS DER TABELLEN

		Seite
Tabelle I	Wichtigste Daten aller Versuchspersonen -----	8a
Tabelle II	Gruppeneinteilung, Grundumsatz, Arbeitsumsatz -----	8b
Tabelle III	Grundumsatz, Arbeitsumsatz, und verabreichte Kalorien -----	16a
Tabelle IV	Wochenpeiseplan der Fertiggerichte -----	18a
Tabelle IV a	Gesamtwochenpeiseplan der Fertignkost und der Formeldiät -----	23a
Tabelle V	Harnsäureausscheidung im Urin an den Meßtagen (Gruppe I) -----	41a
Tabelle VI	Harnsäureausscheidung im Urin an den Meßtagen (Gruppe II) -----	43a
Tabelle VII	Kreatininausscheidung im Urin an den Meßtagen (Gruppe I) -----	46a
Tabelle VIII	Kreatininausscheidung im Urin an den Meßtagen (Gruppe II) -----	46b
Tabelle IX	Harnstoff-N-Ausscheidung im Urin an den Meßtagen (Gruppe I) -----	47a
Tabelle X	Harnstoff-N-Ausscheidung im Urin an den Meßtagen (Gruppe II) -----	47b
Tabelle XI	Mittlere Kreatinin-Clearance der einzelnen Ver- suchspersonen beider Gruppen für die gesamte Versuchsdauer -----	80
Tabelle XII	Vergleich der Harnsäureausscheidung verschiede- ner Arbeitsgruppen mit unserem Kollektiv -----	81

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

	Seite
Abbildung I Harnsäureausscheidung im Urin (Gruppe I) mit Einzelwerten -----	41b
Abbildung II Harnsäureausscheidung im Urin (Gruppe II) mit Einzelwerten -----	43b
Abbildung III Harnsäureausscheidung im Urin (Gruppe I und II) -----	45a
Abbildung IV Kreatininausscheidung im Urin (Gruppe I und II) -----	46c
Abbildung V Harnstoff-N-Ausscheidung im Urin (Gruppe I und II) -----	47c
Abbildung VI Urinvolumina (Gruppe I und II) -----	84
Abbildung E I Vergleich gemessener Extinktionswerte mit errechneten Werten -----	91
Abbildung E II Reaktionsverlauf (Harnsäure → Allantoin) bei verschiedenen Uricaseverdünnungen -----	94a

T H E M A:

"Untersuchungen über die Auswirkungen zweier verschiedener Einnahme-Schemata des Synthesehemmers Allopurinol auf das Verhalten der Harnsäureausscheidung im Urin".

(Beobachtungen unter den Bedingungen eines Ernährungs-experiments mit 13 Versuchspersonen, in dem industrielle Fertiggerichte zusammen mit einer modifizierten Formel-diät verabfolgt wurden, bei gleichzeitiger dosierter Zufuhr von Purinen in Form von Ribonukleinsäure aus Hefe).



A. EINLEITUNG

Die Behandlung der Gicht, bzw. der Hyperurikämie, hat durch die Einführung des Allopurinol in die Therapie eine Bereicherung erfahren.

Die Therapie dieses angeborenen erblichen Stoffwechsel-Defektes kann aber naturgemäß nur eine lebenslange medikamentöse Behandlung sein. (GRIEBSCHE und ZÖLLNER 1972 (16), SEEGMILLER et al 1971 (36), ZÖLLNER und GRÖBNER 1971 (51), SCHILLING 1967 (35), ZÖLLNER 1960 (45) und 1960 (46), ZÖLLNER 1965 (48), ZÖLLNER 1974 (50)).

Der Wirkungsmechanismus von Allopurinol (4-Hydroxypyrazolo-(3,4-d)-pyrimidin) wurde von verschiedenen Autoren eingehend untersucht und beschrieben. (ELION et al 1966 (10), GAMP et al 1966 (12), HITCHINGS 1966 (23), RUNDLES et al 1966 (33), RUNDLES 1966 (34), GÜNTHER und KNAPP 1970 (19), ZÖLLNER und SCHATTENKIRCHNER 1967 (52)).

Die Wirkung des Allopurinol beruht auf einer kompetitiven Hemmung des Enzyms (Xanthinoxidase), das die Entstehung der Harnsäure aus ihren Vorstufen (den Oxypurinen Xanthin und Hypoxanthin) bewirkt. Durch diesen Vorgang entstehen mehr Oxypurine und ihre Ausscheidung im Urin nimmt entsprechend zu, während die Harnsäureausscheidung absinkt, da weniger Harnsäure anfällt.

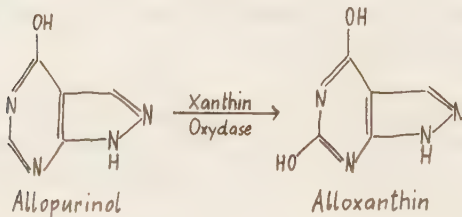
Im Gegensatz zur Behandlung der Gicht mit Uricosurica (welche die Harnsäureausscheidung steigern), wird die Harnsäureausscheidung durch die Behandlung mit Allopurinol gesenkt. (VAHLENSIECK 1970 (41), KELLEY et al 1970 (25)).

Außer zur Therapie der Hyperurikämie und der Gicht kann Allopurinol auch dazu verwendet werden, die Entstehung von Harnsäuresteinen im Urin zu verhindern. Ferner kann versucht werden, bereits vorhandene Harnsäuresteine durch Senkung der Harnsäurekonzentration aufzulösen.

Aus einer genaueren Betrachtung des Verhaltens von Patienten unter Langzeit- bzw. Dauermedikation geht hervor, daß es Schwierigkeiten bereitet, monate- und jahrelang mehrmals täglich eine Tablette einzunehmen, ohne daß die exakte Einnahme der durchschnittlichen Dosierung von 3x1 Tablette Allopurinol vergessen und immer wieder reduziert wird.

Besonders gefährlich ist dabei die Tatsache, daß es durch eine vergessene Einnahme oder reduzierte Dosis zwar zum Anstieg der Plasmaphosphorsäure kommt, für den Patienten aber damit keine Beeinträchtigung seines Wohlbefindens verbunden ist.

Allopurinol wird bisher meist in Klinik und Praxis in 3 Dosen über den Tag verteilt (3 x 100 mg Allopurinol, morgens, mittags und abends) verabreicht. Die Wirkung des Allopurinol (und seines Metaboliten Alloxanthin) hält nach ELION et al 1964 (8) und 1966 (10), ELION 1966 (9) und RUNDLES 1966 (34) mehr als 18 Stunden an. Nach ELION et al 1966 (10) beträgt die Halbclearance von Alloxanthin aus dem Plasma nach einmaliger oraler Allopurinolgabe 28 Stunden. Wurde nach länger dauernder Allopurinoltherapie eine einmalige Dosis radioaktiven Allopurinols verabreicht, so konnte nach 72 Stunden noch 40% der Aktivität als Alloxanthin im Urin nachgewiesen werden.



Zweck unserer Untersuchung sollte es deshalb sein, festzustellen, ob die Wirkung einer einmaligen Allopurinolgabe (3 x 100 mg morgens auf einmal) auf die Harnsäureausscheidung im Urin ausreicht, die bisherige Dosierung von 3 x 100 mg Allopurinol (morgens, mittags und abends je 100 mg) zu ersetzen.

Zu diesem Zweck beobachteten wir die Harnsäureausscheidung von 13 Versuchspersonen sowohl unter der herkömmlichen Dosierung (3 x 100 mg Allopurinol über den Tag verteilt, (morgens, mittags und abends) und der zu erprobenden Dosierung (3 x 100 mg Allopurinol morgens auf einmal).

Da der Wirkungsunterschied der beiden Einnahmemodi unter Umständen sehr gering sein konnte, waren wir gezwungen, Voraussetzungen zu schaffen, die es ermöglichten, auch kleinste Differenzen festzustellen.

Die bisher für solche Bedingungen üblichen Standard- und Formeldiäten waren für die Versuchspersonen sehr belastend, die Standard-Diät wegen der schwankenden Purin-N-Zufuhr auch wenig geeignet. Neben einer Zufuhr von Purin-N (3g RNS aus Hefe/die) und einer pruinfreien Formeldiät gaben wir unseren Probanden deshalb zum ersten Mal eine Kost aus industriell hergestellten Fertiggerichten mit möglichst gleichbleibendem Purin-N-Gehalt.

B. METHODIK

I. Zeitlicher Versuchsablauf

Wir führten unsere Beobachtungen in 4 Abschnitten durch. In Abschnitt I, II, III und IV wurden allen Versuchspersonen die ausgewählte purinkonstante Versuchsnahrung (Fertigge-richte + modifizierte Formeldiät) (Purin-N-Gehalt 163,9 mg (144,7 - 181,5)/Tag), sowie 3 g RNS-Hefe/die (entsprechend 343,2 mg Purin-N).

Die einzelnen Abschnitte unterschieden sich voneinander nur durch die Allopurinol-Gaben.

Im Abschnitt I wurde kein Allopurinol verabreicht. Es wurde abgewartet, bis sich unter den Versuchsbedingungen (Diät + RNS-Hefe) die Harnsäure-Ausscheidung auf ein konstantes Niveau eingependelt hatte. Mit Erreichen dieses "steady-state" begann Abschnitt II. In diesem Abschnitt wurde Allopurinol in einem der beiden Dosierungsschemata verabreicht.

Gruppe I erhielt 3 x 100 mg Allopurinol (über den Tag verteilt, morgens, mittags und abends), Gruppe II 3 x 100 mg Allopurinol (morgens auf einmal). Nachdem (unter Allopurinol-Zufuhr) die Harnsäureausscheidung ein neues Niveau (steady-state) erreicht hatte, wurde in Abschnitt III der Synthesehemmer wieder abgesetzt.

Wie in Abschnitt I wurde nun das Einstellen eines neuen "steady-state" der Harnsäureausscheidung abgewartet.

In Abschnitt IV wurde wieder (wie in Abschnitt III) Allopurinol gegeben, aber nach vertauschten Schemata (Gruppe I: 3 x 100 mg Allopurinol morgens auf einmal, Gruppe II: 3 x 100 mg Allopurinol über den Tag verteilt, morgens, mittags und abends).

Nachdem wieder ein steady-state der Harnsäureausscheidung erreicht war, wurden das Allopurinol, die Diät und die Ribonukleinsäure-Hefe abgesetzt.

Der Versuch war damit beendet.

Im folgenden Diagramm wird der Versuchsablauf nochmals veranschaulicht.

Abschnitt I	Abschnitt II	Abschnitt III	Abschnitt IV
	3x100mg Allopurinol verteilt = Dos. A Gruppe I		3x100mg Allopurinol morgens = Dos. B Gruppe I
	3x100mg Allopurinol morgens = Dos. B Gruppe II		3x100mg Allopurinol verteilt = Dos. A Gruppe II
Zulage von 3 g RNS = 343,2 mg Purin-N			
Industrielle Fertigmkost = 767,7 (645,0 bis 834,5) kcal 134,6 (<u>+</u> s = 885) mg Purin-N			
Modifizierte Purinfreie Formeldiät = 1736,4 (1656,6 bis 1841,5) kcal 29,3 (<u>+</u> s = 1,14) mg Purin-N			

Die Länge der einzelnen Abschnitte ist vom Versuchsergebnis (Erreichen eines steady-state) abhängig.

II. Auswahl der Versuchspersonen

Die Versuchspersonen wählten wir nach folgenden Gesichtspunkten aus:

Um eine gute Aussagekraft der Ergebnisse zu erreichen, wollten wir nicht mit weniger als 10 Versuchspersonen arbeiten.

Da sich 14 männliche und 9 weibliche Personen (zusammen 23; alle gesund) für die Teilnahme am Versuch interessierten, entschlossen wir uns, 14 Probanden auszuwählen, da wir mit Ausfällen durch interkurrente Infekte, psychische Belastung oder aus persönlichen und familiären Gründen rechnen mußten.

Wir entschieden uns für 8 männliche und 6 weibliche Studenten.

Wir wählten nur Personen aus, die uns verlässlich erschienen und psychisch geeignet waren, ein Ernährungsexperiment längerer Dauer (ca. 30 Tage) durchzuhalten. Übergewichtige Versuchspersonen akzeptierten wir nicht, wobei wir nach Tabellen der Documenta GEIGY (Metror life assurance) das Körpergewicht in Bezug zur Körpergröße setzten.

Eine gleichmäßige Verteilung der Geschlechter versuchten wir ebenfalls zu erreichen (Gruppe I: 4 männliche und 3 weibliche Versuchspersonen; Gruppe II: 4 männliche und 3 weibliche Versuchspersonen).

Wenige Tage nach Versuchsbeginn war eine der Versuchspersonen den Belastungen nicht mehr gewachsen. Unser Beobachtungsgut reduzierte sich dadurch auf 13 Personen und das Verhältnis der Geschlechter betrug nun 8 männliche zu 5 weiblichen Probanden.

Unser endgültiges Versuchskollektiv bestand aus 13 (8 ♂/5 ♀) Studenten. Ihr Durchschnittsalter lag bei 23,2 (19 - 28) Jahren. Ihr Körpergewicht betrug 65,5 (47 - 87) kg.

Sie waren im Durchschnitt 1,72 (1,61 - 1,82) Meter groß.

In Tabelle I sind aufgeführt:

Laufende Nummer, Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht, Körperoberfläche, der Faktor zur Standardisierung des Harnzeitvolumens und der davon abgeleiteten Größen auf eine genormte Körperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$, sowie die Harnsäureausscheidung im Urin vom ersten Versuchstag. Bis zu diesem Tag ernährten sich die Versuchspersonen mit freigewählter Kost; am 1. Versuchstag selbst (Tag des Urinsammelns) galten bereits die Versuchsbedingungen (industrielle Fertignahrung + modifizierte Formelkost + 3 g HNS-Hefe, keine Allopurinoleinnahme).

Versuchspersonen			Alter	Größe	Gewicht	Körper- oberfläche	$f = \frac{1,73}{K_0}$	Harnsäure- ausscheidung
Lfd. Nr.	Name	♂	(J)	(cm)	(kg)	(m ²)		(mg)
1	H.G.	♀	28	171	63	1,74	0,994	774,00
2	H.C.	♂	21	170	68	1,78	0,972	853,88
3	H.U.	♀	20	161	53	1,54	1,124	1328,13
4	F.D.	♀	19	162	47	1,47	1,178	336,68
5	B.G.	♀	23	165	57	1,62	1,069	809,25
6	B.P.	♂	25	178	72	1,89	0,916	917,15
7	G.J.	♀	20	177	62	1,76	0,984	874,95
8	F.P.	♂	24	170	60	1,73	1,000	672,00
9	A.J.	♂	24	180	87	2,07	0,836	642,40
10	K.F.	♂	25	182	79	2,00	0,865	503,88
11	H.K.	♂	25	178	72	1,89	0,916	1337,00
12	H.H.	♂	24	170	63	1,73	1,000	439,50
13	S.G.	♂	24	174	68	1,82	0,951	425,25
Mittelwert			23,2	172	65,5	1,77	0,977	762,62
								$\pm s = 314,39$

TABELLE I Laufende Nummer, Name, Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Körperoberfläche, Standardisierungsfaktor, Harnsäureausscheidung im Urin am 1. Versuchstag, Mittelwerte, 13 Versuchspersonen

GRUPPE I			Körper- oberfläche (m ²)	Grundum- satz (kcal/h)	Arbeitsumsatz (kcal/24h)	GRUPPE II			Körper- oberfläche (m ²)	Grundum- satz (kcal/h)	Arbeitsumsatz (kcal/24h)
Lfd.Nr	Name	♀ ♂				Lfd.Nr	Name	♀ ♂			
1	H.G.	♀	1,74	61,25	2351,92	2	H.C.	♂	1,78	68,71	2638,38
4	F.D.	♀	1,47	52,77	2026,48	3	H.U.	♀	1,54	54,36	2087,50
7	G.J.	♀	1,76	62,13	2385,71	5	B.G.	♀	1,62	57,02	2189,72
8	F.P.	♂	1,73	64,88	2491,20	6	B.P.	♂	1,89	70,86	2721,60
9	A.J.	♂	2,07	77,63	2980,80	12	H.H.	♂	1,73	64,88	2491,20
10	K.F.	♂	2,00	75,00	2880,00	13	S.G.	♂	1,82	68,25	2620,80
11	H.K.	♂	1,89	70,88	2721,60	Mittelwert			1,73	64,01	2458,20
Mittelwert			1,81	66,36	2548,24	±S= 333,58					±S=260,34

TABELLE II

Laufende Nummer, Name, Geschlecht, Körperoberfläche in m², Grundumsatz in Kalorien pro Stunde, Arbeitsumsatz in Kalorien pro 24 Stunden, Mittelwerte, Aufgliederung in Gruppen I und II

III. Einteilung in Gruppen

Für die Versuchsdurchführung hatten wir ursprünglich die Einteilung in 2 Gruppen zu je 7 Probanden vorgesehen. Nach dem Ausfall einer Versuchsperson bestand Gruppe I endgültig aus 7 Personen (4 ♂/3 ♀), Gruppe II aus 6 Personen (4 ♂/2 ♀). Neben einer vernünftigen Einteilung der Geschlechter hatten wir dabei hauptsächlich auf eine Übereinstimmung des Verhältnisses Körpergewicht zu Körpergröße zwischen den beiden Gruppen geachtet.

Tabelle II zeigt die Gruppeneinteilung, den Grundumsatz in Kalorien/h und den Arbeitsumsatz in Kalorien/24h.

Aus diesen Angaben ist zu ersehen, daß der Grund- und Arbeitsumsatz in beiden Gruppen gut übereinstimmte.

Wir erhielten für Gruppe I:

Mittlerer stündlicher Grundumsatz 66,36 (52,77 - 77,63)kcal/h;
Tagesgrundumsatz 1592,64 (1266,48 - 1863,12)kcal/24h;
mittlerer Arbeitsumsatz pro Tag 2548,24 (2026,48 - 2980,80)kcal/24h.

Wir erhielten für Gruppe II:

Mittlerer stündlicher Grundumsatz 64,01 (54,36 - 70,86)kcal/h;
Tagesgrundumsatz 1532,24 (1304,64 - 1700,64)kcal/24h;
mittlerer Arbeitsumsatz pro Tag 2458,20 (2087,50 - 2721,60)kcal/24h.

IV. Durchführung des Versuchs

Erster Versuchstag war der 10.1.1972.

Letzter Versuchstag war der 14.2.1972.

1. Sammeln des Urins

Während der ganzen Versuchsdauer wurde ununterbrochen der gesamte Urin gesammelt. Ein Sammelabschnitt dauerte 24 Stunden (von 7 Uhr morgens bis 7 Uhr morgens des folgenden Tages). Der anfallende Urin eines Sammelabschnittes war die Urin-Tagesausscheidung.

Am ersten Versuchstag um 7 Uhr morgens wurde die Blase noch einmal entleert und der Urin verworfen. An allen anderen Versuchstagen wurde diese Urinmenge zum Sammelurin des Vortages hinzugefügt.

Als Urinbehältnisse verwendeten wir Plastikflaschen mit einem Volumen von 1000 ml. Um die Ausfällung der Harnsäure im sauren Milieu gering zu halten, verzichteten wir auf eine Zugabe von 5-normaler Salzsäurelösung.

Die Versuchspersonen waren angehalten viel zu trinken. Dies ergab hohe Harnzeitvolumina, welche die Löslichkeit der Harnsäure verbesserten und zu einer prozentualen Verringerung des Sammelfehlers führten.

Da der gesamte Versuch im Winter stattfand, konnten die Versuchspersonen (wenn kein Kühlschrank zur Verfügung stand) die Urinflaschen im Freien aufbewahren. Dadurch sollte eine bakterielle Uricolyse vermieden werden.

Am Montag, Mittwoch und Freitag um 8 Uhr morgens gaben die Versuchspersonen die gefüllten Urinflaschen von den Vortagen ab. (An den gleichen Tagen erhielten sie die gesamte Kost bis zum nächsten Termin). Alle Flaschen waren mit der Nummer der Versuchsperson, sowie der Bezeichnung des Sammeltages (Montag, Dienstag usw.) versehen. Für jede Person standen 2 gekennzeichnete Flaschen pro Tag zur Verfügung. Pro Person wurden am Freitag 4 volle Flaschen (von Mittwoch und Donnerstag) ab-

gegeben und dafür 6 leere Flaschen (für Freitag, Samstag und Sonntag) in Empfang genommen. Um ein ununterbrochenes Sammeln des Urins zu gewährleisten, benötigten wir bei 13 Versuchspersonen also $10 \times 13 = 130$ Plastikflaschen.

Reichte das Volumen von 2 Flaschen pro Tag (in Ausnahmefällen) nicht aus, waren die Probanden angewiesen, die restliche Urinmenge in ein sorgfältig gereinigtes, dicht verschließbares Behältnis (z.B. Glas mit Gummidichtung und Schraubverschluß) zu entleeren und dieses exakt zu beschriften.

Hätten wir jeder Person pro Tag 3 Sammelflaschen mitgegeben, wären das am Freitag neun Literflaschen gewesen, die den ganzen Freitag in den Vorlesungen hätten mitgeführt werden müssen.

2. Verarbeiten des gesammelten Urins

Die gesammelte Tagesmenge jeder Versuchsperson wurde in einem (in Ausnahmefällen in 2) mit einer Meßskala versehenen Kunststoffkrug von 2 Litern Fassungsvermögen genau ausgemessen. Mit einem hochoffenen Mixgerät wurde der Urin danach 2 - 3 Minuten umgerührt, um eine gleichmäßige Verteilung der Harnsäure zu erreichen.

Von einer Tagesmenge wurden dann 5 - 10 ml zur Messung in ein mit Datum und Nummer versehenes Reagenzglas umgefüllt. Das durchschnittliche Urinvolumen betrug 1442 ml pro Versuchsperson und Tag, mit maximalen Schwankungen zwischen 480 ml und 2950 ml.

3. Verabreichung des Allopurinol

Im Versuchsabschnitt II und IV (vgl. B/I) wurde Allopurinol gegeben.

Gruppe I erhielt in Abschnitt II Allopurinol nach einem Dosierungsschema, wie es bisher in der Therapie der Gicht und

der Nephrolithiasis üblich war, und zwar 3 x 100 mg Allopurinol über den ganzen Tag verteilt, je 100 mg morgens, mittags und abends.

Gruppe II dagegen erhielt im gleichen Abschnitt II die neue, von uns zu erprobende Dosierung von 3 x 100 mg Allopurinol/die, die ganze Menge morgens auf einmal.

Im Abschnitt IV wurden die Rollen vertauscht:

Gruppe II erhielt jetzt das Medikament nach dem Schema 3 x 100 mg Allopurinol/die über den Tag verteilt (morgens, mittags und abends), während Gruppe I das Dosierungsschema 3 x 100 mg Allopurinol/die (morgens auf einmal) übernahm.

Wir verwendeten ausschließlich Allopurinol-Tabletten des Handelspräparates ZYLORIC^R. Dies garantierte eine gleichmäßige Zusammensetzung der Tablettenpreßmasse und dementsprechend ein konstantes Resorptionsverhalten.

Durch unser Vorgehen bei der Allopurinol-Gabe war es möglich, einmal die Wirkung der beiden Dosierungsmodi simultan bei 2 Gruppen zu vergleichen und nach Abschluß des Versuchs die Wirkung der beiden Dosierungsschemata auf die Harnsäureausscheidung einer Gruppe (mit den gleichen Versuchspersonen) einander gegenüberzustellen.

In kleinen verschraubbaren Gläschen bekam jede Versuchsperson die für die zu erwartende Phasendauer vorgesehene Menge an Allopurinol-Tabletten. Der Einnahmemodus war auf dem Gläschen vermerkt.

4. Verabreichung des Purinzusatzes

a) Allgemeines

Am ersten Versuchstag betrug die mittlere Harnsäureausscheidung unseres Versuchskollektivs (beide Gruppen) 762,63 (336,68 - 1337,00) mg/die ($\bar{x}$ = 314,39 mg/die). (Dies entspricht der Ausscheidung unter freigewählter Kost).

Zur Erreichung eines brauchbaren Versuchsergebnisses mußten wir neben einer Diät mit konstantem Purin-N- und Kalorien-Gehalt für eine möglichst gleichmäßig hohe Harnsäureausscheidung sorgen. Nur unter diesen Voraussetzungen war es möglich, die Allopurinol-Wirkung zu beurteilen.

Zusätzlich zu dem Purin-N-Gehalt der industriellen Fertignahrung (134,6 mg Purin-N/die; $s = 8,85$ mg/die) und dem Purin-N-Gehalt der modifizierten Formeldiät (29,3 mg Purin-N/die; $s = 1,14$ mg/die) verabreichten wir deshalb pro Tag 3g RNS aus Hefe) (entsprechend 343,2 mg Purin-N).

b) Art der verwendeten RNS

Zur Verabreichung der nötigen Purinmenge entschieden wir uns für Ribonukleinsäure aus Hefe der Firma Biochemica BOEHRINGER in Tutzing am Ammersee (Charge Nr. 15332).

Für diese RNS war für frühere Versuche (GRIEBSCHE und ZÖLLNER 1970 (13)) eine säulenchromatografische Analyse ausgeführt worden. Das Verhältnis der in der RNS enthaltenen Nukleotide Adenosinmonophosphat (AMP), Guanosin-Monophosphat (GMP), Cytidinmonophosphat (CMP) und Uridinmonophosphat (UMP) zueinander betrug danach

$$1 : 1 : 0,8 : 1$$

Auf dieser Grundlage bestimmten wir den Purin-N-Gehalt der RNS.

c) Berechnung des Purin-N-Gehaltes der RNS-Hefe

Die Bausteine der Ribonukleinsäure, die Nukleotide, sind aus drei Teilen bestehende Moleküle. Diese Teile sind: ein Zucker (Ribose), eine Purin- bzw. Pyrimidinbase, und ein Molekül Phosphorsäure, das mit dem Zucker verknüpft ist.

Die von uns verwendete RNS enthält 4 Nukleotide:

Die Purin-Nukleotide

AMP (Adenosinmonophosphat) mit der Summenformel $C_{10}H_{14}N_5O_7P$ und GMP (Guanosinmonophosphat) mit der Summenformel

$C_{10}H_{14}N_5O_8P$, sowie die Pyrimidin-Nukleotide CMP und UMP (Cytidinmonophosphat) mit der Summenformel $C_9H_{14}N_3O_8P$ und UMP (Uridinmonophosphat) mit der Summenformel $C_9H_{13}N_2O_9P$.

Die zugehörigen Basen heißen in der gleichen Reihenfolge:
Adenin, Guanin, Cytosin, Uracil. Das Verhältnis der Nukleotide lautet:

AMP : GMP : CMP : UMP

wie

1 : 1 : 0,8 : 1

Die dazugehörigen Molekulargewichte (g x Verhältnisannteil)
sind:

347 : 363 : 258,4 : 324

Das Gesamtmolekulargewicht
der RNS = 1292,4.

Davon gehen 3,8 Moleküle Wasser (ein Molekül pro Base) ab,
mit einem Gesamtmolekulargewicht von 68,4 ($\text{MG-H}_2\text{O} = 18$).

Wir erhalten also für unsere RNS ein tatsächliches Molekulargewicht von $1292,4 - 68,4 = 1224,0$.

Jedes Purinmolekül enthält 5 Stickstoffatome.

Da nur die Purinbasen (Adenin und Guanin) zu Harnsäure abgebaut werden und Adenin und Guanin im Verhältnis 1:1 vorliegen, sind in jedem Ribonukleinsäuremolekül 10 Atome Purin-N enthalten.

Bei einem Atomgewicht des Stickstoff von 14 enthalten 1000 mg RNS:

$$\frac{14 \times 10 \times 1000}{1224} \text{ (mg)} = \frac{114,4 \text{ mg}}{\text{=====}}$$

Die Harnsäure enthält aber nur 4 Atome Stickstoff.

Purin-N und Harnsäure-N stehen sich demnach im Verhältnis 5:4 oder bei 2 Molekülen im Verhältnis 10:8 gegenüber.

114,4 mg Purin-N entsprechen 91,6 mg Harnsäure-N.

Da $4 \times 14 = 56$ mg Harnsäure-N 168 mg Harnsäure entsprechen, entsprechen 916 mg Harnsäure-N 274,6 mg Harnsäure.

1000 mg RNS entsprechen demnach 274,6 mg Harnsäure.

d) Verabreichungsmodus

Zur Verabreichung der RNS verwendeten wir Oblatenkapseln.

Da das Bodenstück einer Kapsel weniger als 1/3 g RNS faßte, verteilten wir die 3 g RNS auf 12 Oblatenkapseln. Mit Hilfe

einer Analysenwaage füllten wir die 12 Kapseln so, daß sie 3 g + ihr Eigengewicht wogen.

Eine Tagesdosis von 12 gefüllten Oblatenkapseln erhielten unsere Versuchspersonen jeweils in einem Gläschen von rund 100 cm³ Inhalt. An den Tagen der Urinabgabe erhielt jede Person ein Glas für jeden folgenden Tag (am Montag, Mittwoch 2 Gläser, am Freitag 3 Gläser). Bei 13 Versuchspersonen waren das am Freitag 39 Gläser. Da wir 100 Gläschen zur Verfügung hatten, bleiben uns mindestens 61 Gläschen als Reserve übrig. Damit konnten wir die RNS-Zulage ohne Schwierigkeiten abwickeln.

Morgens, mittags und abends wurden jeweils 4 Oblatenkapseln eingenommen (pro Tag also 12 x 250 mg $\hat{=}$ 3 g RNS). Da 1 g RNS 114,4 mg Purin-N enthält, entsprechen 3 g RNS 3 x 114,4 mg Purin-N = 343,2 mg Purin-N. Zu dieser Purin-N-Belastung kommt pro Tag noch die durchschnittliche Purin-N-Zufuhr durch die Versuchsnahrung (industrielle Fertignahrung: 134,6 mg Purin-N/die; s = 8,85 mg/die; modifizierte Formeldiät: 29,3 mg Purin-N/die; s = 1,14 mg/die).

5. Ernährung der Versuchsteilnehmer

a) Allgemeine Richtlinien

Gewichts-Zu- oder Abnahme beeinflussen die Harnsäurebildung im Organismus.

Um derartige Vorgänge zu vermeiden, wurde das Körpergewicht unserer Probanden täglich festgestellt und in Wiegekarten eingetragen.

Durch kleine Änderungen der Menge der zugeführten Formeldiät konnte anhaltenden Gewichtsänderungen entgegengewirkt werden. Während des gesamten Versuchs wurden nur wechselnde Gewichtsschwankungen von maximal $\pm$ 1,5 kg festgestellt.

Außer der Versuchskost durfte keinerlei Nahrung verzehrt werden. Die gesamte tägliche Nahrungsmenge mußte restlos verzehrt werden. Trinken durften die Versuchspersonen nur Wasser, Mineralwasser, Tee und Kaffee (ohne Zucker). Die Versuchspersonen mußten täglich viel trinken, um ein hohes Harnzeitvolumen zu erreichen. (vgl. IV 1.).

b) Kalorienbedarf

Die Tagesmenge der zugeführten Kalorien wurde über die Körperoberfläche der Versuchspersonen bestimmt.

Aus Größe und Gewicht ermittelten wir mittels eines Nomogramms nach Du BOIS, 1916 (7), die Körperoberfläche jedes Probanden. Den Grundumsatz pro Person und Tag berechneten wir aus den Angaben von BOOTHBY und DU BOIS in Albritton: Handbook of biological data (1954) (2) über den Grundumsatz/m² Körperfläche in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.

In Gruppe I erhielten wir:

Mittlere Körperoberfläche: 1,81 (1,47 - 2,07) m²;
mittlerer Grundumsatz : 66,36 (52,77 - 77,65) kcal/h;
mittlerer Arbeitsumsatz : 2548,24 (2026,48 - 2980,80)kcal/24h.

In Gruppe II erhielten wir:

Mittlere Körperoberfläche: 1,73 (1,54 - 1,89) m²;
mittlerer Grundumsatz : 64,10 (54,36 - 70,86)kcal/h.
mittlerer Arbeitsumsatz : 2458,20 (2078,50 - 2721,60)kcal/24h.

Für das ganze Kollektiv (beide Gruppen) betrug der mittlere Grundumsatz/Tag 1588,00 kcal/24h, und der mittlere Arbeitsumsatz/Tag 2506,00 kcal/24h.

Nach den Angaben von ZÖLLNER(in Thannhausers Lehrbuch) (1957) (44) verwendeten wir für die Umrechnung des Ruheumsatzes in den Arbeitsumsatz den Faktor 1,6. Dies war möglich, da unsere Versuchspersonen ohne Ausnahme Studenten waren, deren körperliche Tätigkeit etwas geringer anzusetzen ist als normale Büro- oder Hausarbeit. Um den Kalorienbedarf gleichmäßig zu halten, mußten die Probanden sportliche Tätigkeit einschränken.

In Tabelle I und II ist die Körperoberfläche jeder Versuchsperson aufgeführt.

In Tabelle III sind Angaben über den Grundumsatz/h/Person und den Grundumsatz/24h/Person sowie der Arbeitsumsatz/24h/Person enthalten.

Versuchspersonen			Grundumsatz	Grundumsatz	Arbeitsumsatz	verabreichte
Lfd.Nr.	Name	♀♂	(cal/h)	(cal/24h)	(cal/24h)	(cal/24h)
1	H.G.	♀	61,25	1469,95	2351,92	2352
2	H.C.	♂	68,71	1888,99	2638,38	2638
3	H.U.	♀	54,36	1304,68	2087,50	2088
4	F.D.	♀	52,77	1266,55	2026,48	2026
5	B.G.	♀	57,02	1368,57	2189,72	2190
6	B.P.	♂	70,86	1701,00	2721,60	2722
7	G.J.	♀	62,13	1491,07	2385,71	2386
8	F.P.	♂	64,88	1557,00	2491,20	2491
9	A.J.	♂	77,63	1863,00	2980,80	2981
10	K.F.	♂	75,00	1800,00	2880,00	2880
11	H.K.	♂	70,88	1701,00	2721,60	2722
12	H.H.	♂	64,88	1557,00	2491,20	2491
13	S.G.	♂	68,25	1638,00	2620,80	2621
Mittelwert			65,30	1588,00	2506,00	2504

TABELLE III

Laufende Nummer, Name, Geschlecht, Grundumsatz in Kalorien pro Stunde und in Kalorien pro 24 Stunden, Arbeitsumsatz in Kalorien pro 24 Stunden, verabreichte Kalorien pro 24 Stunden, Mittelwerte, 13 Versuchspersonen

c) Industriell hergestellte Fertiggerichte als Grunddiät

Im Gegensatz zu bisherigen Ernährungsexperimenten versuchten wir zum ersten Mal, durch die Verwendung industrieller Fertiggerichte eine abwechslungsreiche Diät mit den Erfordernissen konstanter Versuchsbedingungen zu verknüpfen.

Wir verwendeten als Grunddiät Diabetikerkost der Firma HIPP KG (8068 Pfaffenhofen/Ilm - Obb.)

Diese Diät bot folgende Speisenauswahl:

Suppen, Hauptgericht (warm zu verzehren),

Kaltspeisen (Salate), Desserts (Kompotte) und Pasteten.

Bis auf die Pasteten (zu hoher Purin-N-Gehalt) verwendeten wir alle Speisen. Der tägliche Speiseplan baute sich folgendermaßen auf:

Mittagessen: Suppe, Hauptgericht und Dessert

Abendessen : Kaltspeise oder Hauptgericht.

Von diesem Schema mußten wir in einzelnen Fällen abweichen, da wir sonst zu große Schwankungen der Purin-N-Zufuhr hätten hinnehmen müssen.

Schwankungen der Kalorienzufuhr mußten wir in Kauf nehmen, da es nur so möglich war, den wesentlich wichtigeren Purin-N-Spiegel konstant zu halten.

Pro Person und Tag erhielten wir eine mittlere Kalorienzufuhr durch die Fertiggkost von 767,7 (645,0 - 834,5)kcal.

Diese Kalorienzufuhr bestand im Wochendurchschnitt aus

41,20 (37,58 - 46,97) % Eiweiß

26,11 (22,28 - 28,73) % Fett und

32,96 (25,20 - 37,84) % Kohlehydraten.

Der Purin-N-Gehalt betrug im Mittel 134,6 (116,3 - 150,4;

$\pm s = 8,85$) mg/Person/die.

Der Speiseplan der industriell hergestellten Kost (er wiederholte sich wöchentlich) mit Angaben über den Gehalt an Eiweiß, Fett, Kohlehydraten, Kalorien und Purin-N ist in Tabelle IV aufgeführt.

Die HIPP-Diät ist eine eiweißreiche, kalorienarme Kost, deren Gehalt an Kalorien und Purin-N konstant ist.

Die Hersteller-Firma garantiert die auf der Packung angegebene konstante Zusammensetzung. Um die garantierte Zusammensetzung der Dosen einer Zubereitung zu erreichen, wird beim Abfüllen jeder Portion der eigene Saft unter Erhaltung aller Inhaltstoffe wieder zugeführt. Dies hat zur Folge, daß der Purin-N-Gehalt des Doseninhaltes praktisch dem des Ausgangsmaterials entspricht.

Da wir den Bedarf an Fertiggerichten vor Versuchsbeginn ermittelten, wurden uns ausschließlich Fertiggerichte ein und derselben Charge geliefert.

Die Speisen sind in flachen Dosen mit Elektroboden verpackt, in denen sie unmittelbar nach dem Öffnen erwärmt werden können. Deshalb war es unseren Versuchspersonen möglich, sich auch trotz ihres Studiums genau an unseren Speiseplan zu halten.

Alle Angaben über den Kalorien- und Purin-N-Gehalt prüften wir anhand der angegebenen Frischfleischeinwaagen nach. Wir bedienten uns dazu einer Ernährungstabelle aus den wissenschaftlichen Tabellen der Documenta Geigy (1969)(13).

	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
Mittag-essen	Kraftbrühe mit Fleischseinlage E = 418 [g] Kcal = 78,7 F = 2,0 [g] Purin-N = 46,0 Kh = 2,0 [g]	Gulaschsuppe E = 419 [g] Kcal = 471,5 F = 3,0 [g] Purin-N = 42,0 Kh = 42 [g]	Klare Ochschenschwanz- suppe E = 7 [g] Kcal = 50,3 F = 2,0 [g] Purin-N = 7,0 Kh = 0,5 [g]	Gulaschsuppe E = 413 [g] Kcal = 473,5 F = 3,0 [g] Purin-N = 42,0 Kh = 42,0 [g]	Bouillon mit Leberspätzle E = 56 [g] Kcal = 62,8 F = 2,0 [g] Purin-N = 38,0 Kh = 0,5 [g]	Pasta asciutta E = 46 [g] Kcal = 207,3 F = 5 [g] Purin-N = 4,2 Kh = 24 [g]	Klare Ochschenschwanz- suppe E = 7 [g] Kcal = 50,3 F = 2 [g] Purin-N = 7,0 Kh = 0,5 [g]
	Lammfleisch mit Bohnen und Kartoffeln E = 25 [g] Kcal = 351,4 F = 10 [g] Purin-N = 48,3 Kh = 12 [g]	Kalbsfrikassée mit Spaghetti E = 30 [g] Kcal = 297,4 F = 10 [g] Purin-N = 42,4 Kh = 18 [g]	Hühner- frikassée mit Reis und Erbsen E = 24 [g] Kcal = 287,6 F = 40 [g] Purin-N = 72,5 Kh = 24 [g]	Rindsende mit Gemüse und Kartoffeln E = 29 [g] Kcal = 222,2 F = 5 [g] Purin-N = 52,0 Kh = 12 [g]	Dorsch auf portugiesische Art E = 24 [g] Kcal = 244,4 F = 5 [g] Purin-N = 50,0 Kh = 22 [g]	Kalbsschnitten mit Speisemais und Kräutersoße E = 31 [g] Kcal = 325,2 F = 10 [g] Purin-N = 92,4 Kh = 24 [g]	Rehbraten mit Spätzle E = 34 [g] Kcal = 346,5 F = 10 [g] Purin-N = 48,7 Kh = 19 [g]
	Weincreme mit Pfläuschen E = 30 [g] Kcal = 402 F = 10 [g] Purin-N = 50 Kh = 22 [g]	Orangencreme mit Mandarin E = 33 [g] Kcal = 420,5 F = 10 [g] Purin-N = 50 Kh = 24 [g]	Feines Pflaumendessert E = 0,5 [g] Kcal = 107,8 F = 0,4 [g] Purin-N = 0,5 Kh = 25,8 [g]	Apfel- kompott E = 0,3 [g] Kcal = 19,4 F = 0,3 [g] Purin-N = 0,5 Kh = 21,5 [g]	Obstsalat E = 0,5 [g] Kcal = 91,4 F = 0,5 [g] Purin-N = 0,5 Kh = 21,4 [g]	Birnen- kompott E = 0,3 [g] Kcal = 76,0 F = 0,3 [g] Purin-N = 0,5 Kh = 18,2 [g]	Preiselbeer- Apfel- kompott E = 0,4 [g] Kcal = 95,7 F = 0,7 [g] Purin-N = 0,5 Kh = 22,5 [g]
	Rindsende mit Gemüse und Kartoffeln E = 29 [g] Kcal = 222,2 F = 5 [g] Purin-N = 50 Kh = 12 [g]	Pikanter Geflügelsalat E = 32 [g] Kcal = 304,2 F = 12 [g] Purin-N = 50 Kh = 12 [g]	Rehbraten mit Spätzle E = 34 [g] Kcal = 346,5 F = 10 [g] Purin-N = 48,7 Kh = 19 [g]	Hühnerbrühe mit Fleischseinlage Hühnchen in Weinsaupek E = 45 [g] Kcal = 374,6 F = 16 [g] Purin-N = 60,5 Kh = 6,3 [g]	Kalbsfrikassée mit Spaghetti E = 30 [g] Kcal = 297,4 F = 10 [g] Purin-N = 42,4 Kh = 18 [g]	Rindsende mit Gemüse und Kartoffeln E = 29 [g] Kcal = 222,2 F = 5 [g] Purin-N = 50 Kh = 12 [g]	Hühnerfrikassée mit Reis und Erbsen E = 24 [g] Kcal = 287,6 F = 40 [g] Purin-N = 72,5 Kh = 24 [g]
	ges. Eiweiß 68,8 304,8 46,00 77,2 312,0 40,41 65,5 290,2 37,58 86,1 381,4 46,97 86,1 381,4 46,97 60,1 266,2 39,53 76,3 338,0 39,88 65,4 289,7 38,04	ges. Fett 18,0 167,4 25,27 26,0 241,8 28,58 22,4 208,3 26,98 24,3 226,0 27,83 24,3 226,0 27,83 17,5 162,8 24,47 20,3 188,8 22,28 22,7 211,1 27,72	ges. Kohlenh. 48,2 190,3 28,73 66,4 262,3 31,01 69,3 273,7 35,44 51,8 204,6 25,20 61,9 274,5 36,30 81,2 320,7 37,84 66,0 260,7 34,24	ges. Kal. 662,5 846,1 772,2 812,0 846,1 812,0 812,0 812,0 812,0 812,0 812,0 812,0 812,0 812,0 812,0 812,0 812,0 812,0 812,0 812,0 812,0 812,0 812,0 812,0	Purin-Nim mg 116,3 129,4 129,2 139,0 150,4 148,6 148,6 148,6 148,6 148,6 148,6 148,6 148,6 148,6 148,6 148,6 148,6 148,6 148,6 148,6 148,6 148,6 148,6 148,6		

TABELLE IV Wochenspeiseplan für den gesamten Versuchsablauf, Eiweiß, Fett, Kohlenhydrate in [g] pro Gericht (Packing) und pro die, Kalorien- und Purin-N-Zufuhr pro Gericht und pro die.

d) Die modifizierte Formeldiät

α) Begründung für die Zufuhr der modifizierten Formeldiät.

Aufgrund der Tatsache, daß die Fertiggerichte nur in abgepackten, kompletten Portionen gegeben werden konnten, vermochten wir dem individuellen Kalorienbedarf mit dieser Kost nicht gerecht zu werden. Deshalb und wegen des niedrigen Kaloriengehaltes der Speisen mußten wir allen Personen in dieser Form die gleiche Kalorienmenge zuführen. Die unterschiedliche Differenz zum individuellen Kalorienbedarf deckten wir durch die Zufuhr einer Formeldiät.

Es handelt sich hierbei um eine flüssige, purinfreie Kost, die aus Geschmacksgründen so verändert wurde, daß die Konsistenz einem Bircher-Benner-Müsli entsprach. Dabei mußte ein geringer Purin-N-Gehalt in Kauf genommen werden, der pro Tag und Person im Durchschnitt 29,3 (28,1 - 31,4; $\pm s = 1,14$) mg Purin-N betrug.

β) Überlegungen zur Geschmacksverbesserung der Formeldiät und ihre Zubereitung.

Am Dienstag, Donnerstag und Samstag stellten wir in der Diätküche der Klinik jeweils die Formeldiät für die Tage Mittwoch und Donnerstag, Freitag, Samstag und Sonntag bzw. Montag und Dienstag her.

Die für jede Person benötigte Menge der fertigen Formeldiät wogen wir auf 1 g genau in 500 ml fassende gewachste Milchtüten ein. Die Tüten verschlossen wir mit Hilfe eines "Heftapparates" und versahen sie mit dem Datum des Verbrauchstages und der Nummer der Versuchsperson. Bis zur Ausgabe am nächsten bzw. übernächsten Tag wurden die gefüllten Tüten in einem Kühlraum aufbewahrt.

Zur Geschmacksverbesserung der Formeldiät stellten wir folgende Überlegungen an:

Das Grundrezept der Formeldiät bestand aus "Livio-Öl", Magermilch-Sprühpulver und Dextrosin. Die von uns gewählte Zusammensetzung dieser purinfreien Diät betrug in Prozent der Kalorien: Eiweiß = 10%; Fett = 35%; und Kohlehydrate 55%.

7,95 g Magermilchpulver (10 kcal Eiweiß, 14,96 kcal Kohlenhydrate, 0,56 kcal Fett), 10,01 g Dextrosin (40,04 kcal Kohlenhydrate) und 3,70 g "Livio-Öl" (34,44 kcal Fett) ergaben zusammen 100 kcal purinfreie Formeldiät.

Diese Formeldiät wurde nun durch Zusatz von Haselnußkernen, Haferflocken und Obst (Äpfel, Orangen oder Bananen) abgewandelt. Mit Unterstützung einer Diätassistentin wurde versucht, bei bestmöglichem Geschmack und guter Konsistenz die Zusammensetzung bezüglich des Gehaltes an Fett- und Kohlehydraten, Eiweiß und Purin-N möglichst unverändert zu erhalten.

Dieses Ziel war natürlich nur durch mehrmalige versuchsweise Zubereitung zu erreichen.

Die endgültige modifizierte Formeldiät entsprach im Geschmack und im optischen Eindruck einem Bircher-Benner-Müsli, die Konsistenz war jedoch fester.

2,05 g Magermilchpulver, 7,51 g Dextrosin, 3,07 g "Livio"-Öl, 1,37 g Haselnußkerne, 5,46 g Haferflocken, 10,24 g Äpfel oder Orangen oder 6,44 g Bananen ergaben zusammen 10 kcal modifizierte Formeldiät.

Bei Verwendung von Äpfeln oder Orangen entsprachen 29,70 g modifizierte Formeldiät 100 kcal, bei Verwendung von Bananen 25,90 g.

Da in der bisherigen Kost keinerlei Brot enthalten war und unsere Versuchspersonen es gewöhnt waren, regelmäßig Brot zu essen, gaben wir pro Person und Tag 2 Scheiben (60 g) Vollkornbrot der Firma Batscheider aus. Der Kaloriengehalt des Brotes betrug 144 kcal, was 42,7 g bzw. 37,3 g Formeldiät (bei Verwendung von Äpfeln oder Orangen, bzw. Bananen)

entsprach. Der Purin-N-Gehalt der Diät wurde durch das Brot nicht beeinflusst. Aus diesem Grund ist das Brot in alle Angaben bezüglich Purin-N-Gehalt, Kaloriengehalt oder deren Prozentanteile pro Person, pro Tag oder pro Woche einbezogen.

Die Zusammensetzung der modifizierten Formeldiät (incl. 60 g Brot) in Prozent des Kaloriengehaltes sah danach folgendermaßen aus: 7,95 % Eiweiß-Kalorien, 36,75 % Fett-Kalorien und 55,30% Kohlenhydratkalorien. Der Purin-N-Gehalt pro Person und Tag betrug 29,3 (28,1 - 31,4; $\pm s = 1,14$) mg/Person/die.

Bei der Herstellung der Formeldiät gingen wir folgendermaßen vor:

Das in Stücke geschnittene Obst (Orangen und Bananen hatten wir vorher geschält, die Äpfel gründlich gewaschen) wogen wir, bis wir die Zubereitung erforderliche Gesamtmenge erreicht hatten. Mit den Haferflocken und den grob gemahlenden Haselnußkernen gingen wir genauso vor.

Die benötigte Menge der einzelnen Zutaten wurden nun unter langsamem Rühren in den etwa 25 Liter fassenden Rührkessel einer großen Mix-Maschine eingefüllt. Es stellte sich heraus, daß wir dabei die Haselnüsse zuerst zuunterst einfüllen mußten, da sich sonst größere Mengen Dextrosin oder Magermilchpulver mit dem Öl verklumpten und an den Wänden des Mixers festsetzten.

Um eine vernünftige Konsistenz zu erreichen, mußten wir (je nachdem ob wir Bananen, Äpfel oder Orangen verwendeten) verschiedene Wassermengen zusetzen. Unser Endprodukt entsprach etwa einem "Birchermüsli".

Die drei Obstarten verwendeten wir abwechselnd, um einen eintönigen Geschmack des "Müsli" zu verhindern.

Aus dem Rührkessel füllten wir die Formeldiät (wie beschrieben) in gewachste Milchtüten um (500 ml Fassungsvermögen).

Pro Tag und Person verabreichten wir im Durchschnitt 530,2 g modifizierte Formeldiät.

Die durchschnittliche Kalorienzufuhr in Form der modifizierten Formeldiät betrug 1736,4 (1656,5 - 1841,5) kcal/Person/Tag. Die Versuchsperson mit dem niedrigsten Bedarf benötigte 1178,5 kcal als Mindestmenge, die Person mit dem größten Bedarf benötigte 2319,0 kcal als Maximalzufuhr.

Insgesamt wurden (mit Fertiggerichten und Formeldiät) pro Tag und Person 2504,0 (2026,0 - 2981,0; $\pm$ s = 293,4) kcal zugeführt.

Diese Kalorienzufuhr zu 18,13 (16,44 - 20,60)% aus Eiweiß, zu 33,50 (31,81 - 34,01)% aus Fett und 48,37 (47,09 - 50,20)% aus Kohlenhydraten. Im Durchschnitt wurden durch die Gesamtdiät 163,9 (144,7 - 181,5; $\pm$ s = 9,20) mg Purin-N/Person/die zugeführt.

Der Kalorienanteil der Formeldiät betrug bei der Person mit dem geringsten Bedarf mindesten 58,2%, bei der Person mit dem größten Bedarf maximal 77,7%.

In Tabelle IV b ist der Gesamt-Speiseplan (industrielle Fertigkost + modifizierte Formeldiät) aufgeführt. Es sind Angaben enthalten über Kaloriengehalt, Eiweiß, Fett und Kohlenhydratgehalt, sowie der Purin-N-Gehalt der Fertigkost, der Formeldiät und der Gesamtkost.

6. Gesamte Purin-N-Belastung

Die tägliche RNS-Zufuhr entspricht 343,2 mg Purin-N (vgl. IV. 4. c).

Durch die Diät kamen dazu täglich pro Person 163,7 (144,7 - 181,5; $\pm s = 9,20$ mg Purin-N. Die gesamte Purin-N-Belastung betrug demnach 506,9 (487,9 - 524,7; $\pm s = 9,20$) mg Purin-N.

Die Diät hat an dieser Belastung einen durchschnittlichen Anteil von 32,4 (28,6 - 35,7)%. Die RNS-Zulage machte also mindestens 2/3 der Purin-N-Belastung aus. (Die Purin-N-Belastung entspricht einer Zufuhr von 1218 (1177 - 1262) mg Harnsäure/Person/die).

7. Zusätzliche Versuchsbedingungen

Es wurde den Versuchspersonen untersagt, Pharmaka einzunehmen, welche die Versuchsergebnisse verfälschen konnten. Die jahreszeitlich bedingten Erkältungen wurden ausschließlich mit Medikamenten behandelt, die keinen Einfluß auf die Versuchsergebnisse haben konnten. Salycilate oder phenylbutazonhaltige Arzneimittel wurden vermieden.

Folgende Arzneimittel wurden nicht benutzt, da sie den Harnsäurespiegel beeinflussen können: Uricosurica, Acetazolamid, N-substituierte Sulfonamide, Derivate der Phenylbutazonsäure, Vitamin-K-Antagonisten (Kumarin- und Phenylindandion-Typ), Salicylsäure und ihre Derivate, Chlorothiazid, Thiabutazid, Quinethazon, Furosemid, Guanethidin (-sulfat) und Nikotinsäure (GRIEBSCH und ZÖLLNER 1972 (16)).

V. Ermittlung der Primärparameter

1. Harnsäurebestimmung

a) Allgemeines

Die Harnsäure im Urin wurde nach der Methode von PRAETORIUS und POULSEN (1953) (32) in der Modifikation von ZÖLLNER (1963) (47) durchgeführt.

Es handelt sich um eine enzymatische Methode. Unter Verwendung von Uricase (LÖWENS) erfolgte die Bestimmung am UV-Photometer (ZEISS, Oberkochen, Württemberg) im Ultraviolettbereich bei einer Wellenlänge von 293 nm (Nanometer).

Die von uns verwendete Uricase enthält 75 Einheiten (Units) pro Ampulle.

Eine Einheit ist die Enzymmenge, die unter standardisierten Bedingungen 1 mg Harnsäure pro Minute umsetzt. 75 Einheiten sind also die Aktivität unseres Enzyms.

b) Methodik und Prinzip

Das Enzym Uricase wandelt Harnsäure in Allantoin um. Gleichzeitig verschwindet die für Harnsäure typische Absorptionsbande bei 293 nm, da Allantoin bei dieser Wellenlänge kein Licht absorbiert.

Das Verschwinden der Extinktion (Extinktionsabfall) wird gemessen. Der Extinktionsabfall beträgt bei Verwendung der in Abschnitt c) β) aufgeführten Glycerinpufferstammlösung 0,0745 ($\Delta E = \sim 0,075$) für eine Harnsäurekonzentration von 1 $\mu\text{g/ml}$ bei einer Schichtdicke von 1 cm.

c) Zur Messung erforderliche Lösungen

α) Glycerinpufferstammlösung:

2/3 molar, pH = 9,3.

- β) Glycerinpuffergebrauchslösung (25,1 ml Stammlösung α) werden mit aqua bidestillata ad 250,0 ml Gebrauchslösung verdünnt).
- γ) Enzympräparat Uricase LEO (75 Einheiten) (Unter Luftabschluß in Pulverform in einer Ampulle).
- δ) Uricasestammlösung:
Zubereitung: Der Inhalt der Trocken-Uricase-Ampulle wird mit 0,25 ml der Puffergebrauchslösung inkubiert.
(Dabei geht der Inhalt in Lösung).
- ε) Uricasegebrauchslösung.
Nach einer Inkubationszeit von 15 min überführten wir die Uricasestammlösung mit einer 1 ml-Pipette in einen 50 ml-Kolben, in den wir zuvor etwa 40 ml Puffergebrauchslösung (β) gefüllt hatten.
Ohne die Ampulle zu berühren, füllten wir sie nun mit frischer Puffergebrauchslösung unter Verwendung einer zweiten Pipette.
(Dadurch verhinderten wir eine Verunreinigung der Glycerinpuffergebrauchslösung mit Uricase).
Mit der ersten Pipette überführten wir den Ampullen-Inhalt wieder in den 50 ml-Kolben.
Dieses Verfahren wiederholten wir mindestens fünf Mal. Schließlich füllten wir den 50 ml-Kolben bis zur 50 ml-Meßmarke mit Puffergebrauchslösung auf, verschlossen den Kolben und vermischten den Inhalt durch Schütteln.
Durch dieses Vorgehen wollten wir erreichen, daß wir den ganzen Inhalt einer Uricase-Ampulle restlos in Uricasegebrauchslösung überführten.

Die erzielte Verdünnung der Uricasestammlösung betrug 1 : 200 (50 ml : 0,25 ml).

Demnach waren 1,5 Einheiten Uricase in einem ml Uricasegebrauchslösung enthalten.

Bei der Eichung mit Plasma erwies sich diese Enzymkonzentration als ausreichend, da etwa 14 - 15 min nach Uricasezugabe die Reaktion Harnsäure $\xrightarrow{\text{Uricase}}$ Allantoin vollständig abgelaufen war.

Da das Enzym Uricase bei 293 nm selbst Licht absorbiert, muß diese sog. Eigenextinktion des Enzyms berücksichtigt werden.

Die Eigenextinktion der Uricasegebrauchslösung (Verd. 1 : 200) beträgt nach ZÖLLNER (1963) (47) 0,010 bis 0,015 Extinktionseinheiten.

Bei unseren Messungen konnten diese Angaben bestätigt werden; zwar lagen unsere Extremwerte bei 0,003 und 0,036, der Mittelwert der Uricase-Eigenextinktion betrug aber 0,0145. Die hohen Werte von 0,020 und mehr fielen immer mit einer leichten Braunfärbung der Uricase in der Ampulle zusammen.

d) Durchführung der Harnsäurebestimmung

Wir füllten (nach ZÖLLNER (1963) (47) 0,2 ml Urin in 25 ml Meßkölbchen mit Puffergebrauchslösung auf 25 ml auf. Für jede Person wurde ein nummeriertes 25 ml-Kölbchen verwendet.

Die erzielte Verdünnung bei Verwendung von 0,2 ml Urin: 1 : 125.

Die Kölbchen wurden mit Glas- oder Plastikstöpseln verschlossen und (um den Inhalt zu mischen) mehrfach umgedreht.

Die Kölbchen blieben verschlossen, um die Oxydation der Harnsäure im alkalischen Milieu an der Luft zu vermeiden.

Zur ständigen Kontrolle unseres Meßverfahrens maßen wir täglich einen Standard.

Zu diesem Zweck benutzten wir SERONORM[®], ein Standardserum mit einer Harnsäurekonzentration von 6,3 mg %.

e) Durchführung der Photometrie

1. Bestimmung der Eigenextinktion der Uricase

Es wurden 2 Ansätze in 2 Reagenzgläsern hergestellt.

a) Ansatz 1: 2 ml Puffergebrauchslösung
und 1 ml Uricasegebrauchslösung.

b) Ansatz 2: 3 ml Puffergebrauchslösung.

Ansatz 1 und 2 wurden durch Schütteln gemischt.

Jeden Ansatz füllten wir in eine Quarzglasküvette um. Für den Ansatz, der Uricase enthielt, wurde eine mit einem Punkt gekennzeichnete Küvette verwendet, um eine Verunreinigung des uricase-freien Ansatzes mit Enzym zu verhindern.

In Ansatz 2 war keine Uricase enthalten. Er wurde deshalb als Nullwert gegen Ansatz 2 gemessen.

Die Messung erfolgte bei 293 nm Wellenlänge in Quarzküvetten von 10 mm Schichtdicke am Spektralphotometer der Firma ZEISS.

2. Bestimmung des Extinktionsabfalls im Urin

Pro Person waren hier 2 Ansätze nötig.

Die Ansätze wurden in nummerierten Reagenzgläsern angesetzt.

a) Ansatz 1: 2 ml verdünnter Urin und
1 ml Puffergebrauchslösung.

b) Ansatz 2: 2 ml verdünnter Urin und
1 ml Uricasegebrauchslösung.

Für sämtliche Versuchspersonen wurden die Ansätze (mit Ausnahme der Uricase-Zugabe) fertiggestellt. Danach wurde die Uricasegebrauchslösung in die Ansätze 2 einpipetiert und nach dem Verschluss mit Parafilm, der Inhalt durch Schütteln gemischt.

Nach einer Inkubationszeit von 20 min bei Zimmertemperatur wurde mit dem Ansatz der ersten Versuchsperson die Messung begonnen.

Wie unter 1. füllten wir die Ansätze einer Versuchsperson in Quarzglasküvetten um.

(Ansatz 2 wegen des Uricasegehaltes in die gekennzeichnete Küvette.)

Da die Reaktion Harnsäure $\longrightarrow$ Allantoin unter Uricase-Einwirkung abgelaufen war, enthielt Ansatz 2 keine Harnsäure mehr.

Gegen Ansatz 2 als Nullwert wurde Ansatz 1 gemessen. Die für Ansatz 1 gemessene Extinktion entsprach der Extinktion der in Ansatz 2 verbrauchten Harnsäure.

In Abständen von einer Minute führten wir bei einzelnen Proben weitere 5 Messungen durch. In keinem Fall konnten wir eine weitere Extinktionsänderung feststellen. Nach 20 min war in Ansatz 2 also die gesamte Harnsäure umgesetzt.

Die Standardbestimmung mit SERONORM[®] wurde auf die gleiche Weise durchgeführt. In den Ansätzen wurde der verdünnte Urin durch eine Seronorm-Lösung mit einer Verdünnung von 1 : 25 (Seronorm:Puffergebrauchs-lösung) ersetzt. Diese Verdünnung entsprach dem für die Messung der Harnsäure im Plasma angegebenen Verfahren nach ZÖLLNER (1963) (47). Die abweichende Verdünnung wurde bei der Berechnung berücksichtigt.

f) Berechnungen

Die Harnsäure zeigt eine maximale Absorption für Licht der Wellenlänge 293 nm. Allantoin absorbiert bei 293 nm so gut wie kein Licht. Da Harnsäure unter Uricase-Einwirkung zu Allantoin umgewandelt wird, verschwindet im Verlaufe der Reaktion die für Harnsäure typische Absorptionsbande bei 293 nm.

Die Extinktion der umgesetzten Harnsäure entspricht also der meßbaren Extinktionsdifferenz zwischen demselben Urin vor und nach Ablauf der Reaktion Harnsäure $\longrightarrow$ Allantoin.

Bei der Messung wurde jedoch nicht berücksichtigt, daß ein Ansatz Uricase enthält, der andere nicht. Um diesen Fehler auszugleichen, wurde die Eigenextinktion der Uricase bei 293 nm bestimmt

(vgl. d) $\mathcal{C}$) 1.) und der ermittelte Weg zu dem gemessenen Extinktionsabfall hinzugezählt.

Folgende Überlegungen mußten zur Berechnung der Harnsäurekonzentration im Urin angestellt werden:

1.) Die Harnsäurekonzentration ist der Summe

$$(E_n + E_{\text{Hsr}}) \text{ proportional.}$$

E_n = Eigenextinktion des Enzyms Uricase

E_{Hsr} = Extinktion der Harnsäure.

Daraus ergibt sich:

$$(\text{Hsr}) = f (E_n + E_{\text{Hsr}})$$

f = Proportionalitätsfaktor.

2.) Für eine Lösung von 1 $\mu\text{g/ml}$ Harnsäurekonzentration in einer 1,0 cm-Küvette ist der Extinktionskoeffizient $\mathcal{E} = 0,0745$. Für die Konzentration der Harnsäure im Meßansatz gilt deshalb:

$$\textcircled{\text{I}} \quad (\text{Hsr}) = f \cdot \frac{E_n + E_{\text{Hsr}}}{0,0745} \quad \text{g/ml.}$$

3.) Berücksichtigt man die Verdünnungen und rundet den Extinktionskoeffizienten auf 0,075 auf, so erhält man die Harnsäurekonzentration zu:

$$\textcircled{\text{II}} \quad (\text{Hsr}) = \frac{\begin{matrix} a_1 & b_1 & d \\ (E_n + E_{\text{Hsr}}) \cdot 3 \cdot 25 \cdot 100 & & (\text{mg \%}) \end{matrix}}{\begin{matrix} a & a_2 & b_2 & c \\ 0,075 & \cdot 2 \cdot 0,2 \cdot 1000 & & \end{matrix}}$$

4.) $\textcircled{\text{II}}$ läßt sich durch Kürzen vereinfachen zu:

$$\textcircled{\text{III}} \quad (\text{Hsr}) = (E_n + E_{\text{Hsr}}) \cdot 250 \quad (\text{mg \%})$$

Zu (II) : Erklärung der Buchstaben in der Formel

a = aufgerundeter Extinktions-
koeffizient ϵ

a_1/a_2 = 2 ml Urin und 1 ml Uricase-
gebrauchslösung ergeben 2 Anteile
Urin in 3 Gesamtanteilen; deshalb
muß mit 2/3 multipliziert werden,
um die wahre Konzentration er-
rechnen zu können.

b_1/b_2 = 0,2 ml Urin wurden mit Puffer-
lösung auf 25 ml verdünnt.

c = Faktor 1000 zur Umrechnung von
 μg in mg (vgl. Dimensionen in
(I) und (II)).

d = Faktor 100 zur Umrechnung von
 $\frac{\text{mg}}{\text{ml}}$ in $\frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$ = mg % (vgl.
Dimensionen in (I) und (II)).

Zur Ermittlung der täglichen Harnsäureausscheidung
im Urin wurde die Harnsäurekonzentration in mg %
mit der Urinausscheidung in 100 ml/24 h multipli-
ziert ($\text{mg}/100 \text{ ml} \times 100 \text{ ml}/24 \text{ h} = \text{mg}/24 \text{ h}$).

g) Bestimmung der Konzentration von Kreatinin und
Harnstoff-N im Urin

1.) Allgemeines

Zur Bestimmung beider Größen (Kreatinin und
Harnstoff-N-Konzentration) im Urin wurde ein
Autoanalyser der Firma TECHNICON co. Ltd.,
London, (normaler Zwei-Straßen-Analyser, Bau-
jahr 1969) verwendet.

Die gemessenen Konzentrationen wurden mit der
Urin-Ausscheidung in 100 ml/24 h multipliziert

2.) Methode der Kreatinin-Bestimmung

Der Autoanalyzer arbeitet nach der JAFFE-Reaktion:

Kreatinin bildet mit Pikrinsäure in alkalischer Lösung einen rotbraunen Farbstoff, dessen Intensität bei 505 nm Wellenlänge photometrisch gemessen wird.

Es handelt sich bei dieser Methode um eine Modifikation (nach STEVENS et al (1961) (40) der automatischen Bestimmung nach FOLIN und WU (1949)).

3.) Methode der Harnstoff-N-Bestimmung

Harnstoff-N wird mit Diacetylmonoxin und Eisenalaun umgesetzt. Dabei entsteht ein Farbstoff, der zwischen 475 und 570 nm Licht absorbiert. Die Absorption kann kalorimetrisch gemessen werden. SKEGGS und MARSH et al (39) und (27) beschrieben diese Methode 1957.

VI. Bestimmung der abgeleiteten Größen

1. Vorbemerkung

Das Harnzeitvolumen (HZV) berechnet sich aus dem Harnvolumen (V) und der Zeit (t).

Es wurde mit Hilfe des Standardisierungsfaktors f ($f = \frac{1,73}{\text{Körperoberfläche}}$) auf eine Körperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$ bezogen.

$$\text{Harnzeitvolumen HZV} = \frac{V}{t} \cdot f \quad (\text{ml/min})$$

Alle abgeleiteten Größen wurden dadurch ebenfalls standardisiert.

2. Berechnung der abgeleiteten Größen

a) Harnsäureausscheidung pro Minute:

$$\begin{aligned} H_{\text{Hsr}}_{\text{min}} &= \text{Harnsäurekonzentration} \cdot \text{HZV} \left(\frac{100 \text{ ml}}{\text{min}} \right) \\ &= (\text{Hsr}) \cdot \text{HZV} \quad (\text{mg/min}) \end{aligned}$$

b) Harnsäure-Tagesausscheidung:

$$H_{\text{Hsr}}_{24\text{h}} = \text{Harnsäurekonzentration} \left(\frac{\text{mg}}{100\text{ml}} \right) \cdot \text{HZV} \left(\frac{100\text{ml}}{24 \text{ h}} \right)$$

Das Harnzeitvolumen / 24 h ist die Tages-Urinmenge.

VII. Zur Versuchsdurchführung waren folgende Hilfsmittel erforderlich:

1. Für die Nahrungszufuhr

Hipp-Diabetiker-Kost:

Für die ursprünglich 14 Versuchspersonen wurden bestellt (in Einzelpackungen):

Kraftbrühe mit Fleischeinlage (84 Stück),
Lammfleisch mit Bohnen und Kartoffeln (84 Stück),
Weincreme mit Pfirsichen (84 Stück),
Rindslede mit Gemüse und Kartoffeln (252 Stück),
Gulaschsuppe (182 Stück),
Kalbsfrikassee mit Spaghetti (186 Stück),
Orangencreme mit Mandarinen (84 Stück),
pikanter Geflügelsalat (84 Stück),
klare Ochsenchwanzsuppe (168 Stück),
Hühnerfrikassee mit Reis und Erbsen (168 Stück),
feines Pflaumendessert (84 Stück),
Rehbraten mit Spätzle (168 Stück),
Apfelkompott (84 Stück),
Hühnerbrühe mit Fleischeinlage (84 Stück),
Bouillon mit Leberspätzle (84 Stück),
Dorsch auf portugiesische Art (84 Stück),
Obstsalat (84 Stück),
Hühnchen in Weinaspik (84 Stück),
Pasta asciutta (84 Stück),
Kalbsschnitten mit Speisemais und Kräutersoße (84 Stück),
Birnenkompott (84 Stück),
Preiselbeer-Apfelkompott (84 Stück).

Für 13 Versuchspersonen verbrauchten wir (in Einzelpackungen):

Kraftbrühe mit Fleischeinlage (65 Stück),
Lammfleisch mit Bohnen und Kartoffeln (65 Stück),
Weincreme mit Pfirsichen (65 Stück),
Rindsleber mit Gemüse und Kartoffeln (182 Stück),
Gulaschsuppe (143 Stück),
Kalbsfrikassee mit Spaghetti (117 Stück),
Orangencreme mit Mandarinen (65 Stück),
pikanter Geflügelsalat (65 Stück),
klare Ochsenschwanzsuppe (117 Stück),
Hühnerfrikassee mit Reis und Erbsen (117 Stück),
feines Pflaumendessert (65 Stück),
Rehrbraten mit Spätzle (117 Stück),
Apfelkompott (65 Stück),
Hühnerbrühe mit Fleischeinlage (65 Stück)
Bouillon mit Fleischeinlage (52 Stück),
Dorsch auf portugiesische Art (52 Stück),
Obstsalat (52 Stück),
Hühnchen in Weinaspik (65 Stück),
Pasta asciutta (52 Stück),
Kalbsschnitten mit Speisemais und Kräutersoße (52 Stück),
Birnenkompott (52 Stück),
Preiselbeer-Apfelkompott (52 Stück).

Vollkornbrot (60g/Person/die) (Firma BATSCHEIDER)
Gesamtverbrauch: 24960 g; das Brot ist in Päckchen
zu 500 g gepackt.

24960 g : 500 g = 49,92.

Wir verbrauchten demnach 50 Päckchen Vollkornbrot.

Zur Zubereitung der Formeldiät wurden gebraucht:

59,8 kg Dextrosepulver
43,5 kg Haferflocken
11,0 kg Haselnußkerne
16,4 kg Magermilchsprühpulver
24,5 kg "Livio"-Speiseöl
79,2 kg Obst: 27,2 kg Äpfel, 30,0 kg (27,2 kg
ohne Schale), Orangen, 22,0 kg (17,1 kg
ohne Schale) Bananen.

Großes Küchen-Mixgerät (ca. 25 l Fassungsvermögen für
Formeldiät-Zubereitung).

Gewachste Tüten (ca. 500 ml Fassungsvermögen
(512 Stück = 16 Tüten x 32 Tage)

Heftapparat (zum Verschließen der Tüten zur
Formeldiät-Verabreichung).

2. Material für die RNS-Zufuhr und Allopurinolzufuhr.

RNS-hefe (Firma: BIOCHEMICA BOEHRINGER, Tutzing/Ammersee)
1248 g RNS-Hefe (3 g x 13 Versuchspersonen x 32
Tage) wurden verbraucht.

Oblatenkapseln zur Einnahme der RNS-Hefe (je 12 Kapseln
für 3 g RNS-Hefe); 4992 Oblatenkapseln (2496
Kapselböden und 2496 Kapseldeckel).

Gläserchen (100 Stück) für je 12 RNS-Tabletten

Analysenwaage (1)

Gläserchen (50 Stück) für Allopurinol-Tabletten

Allopurinol-Tabletten (Zyloric[®]) 624 Stück à 100 mg
(3 Tabletten x 13 Versuchspersonen x 16 Tage)

3. Für die Harnsäurebestimmung

Fettstift (zum Beschriften der Gläser),
Parafilm (zum Verschließen der Reagenzgläser)
Stöpsel (zum Verschließen der Meßkolben)
Glycerinpufferstammlösung (in 1-Liter-Flaschen,
2/3 molar, pH 9,3 (zur Haltbarmachung mit Chloro-
form versetzt)).

Meßkolben (1000 ml und 500 ml) für die
Glycerin puffergebrauchslösung,
Meßkölbchen (50 ml) für die Uricasegebrauchs-
lösung; Uricase-Stammlösung wurde in Original-
ampullen angesetzt).

Auslauf- und Enzympipetten (0,1 bis 10 ml).
pH-Meter

Uricase (1 - 2 Ampullen je nach Menge des Be-
stimmungsgutes pro Meßtag)

(Uricase LÖWENS LO + A 16 A, 91134031700 Y,
75 Units - LEO Pharmaceutical Products,
Kopenhagen).

Deutsche Vertretung: LÖWENS Pharma, Düsseldorf
GmbH & Co. KG, 4 Düsseldorf, Himmelgeisterstr.
63 - 65).

SERONORM [®] -Standard-Serum (6,3 mg % Harnsäure).

Quarzküvetten (10 mm-Schichtdicke).

Eppendorf-Photometer (Spektral-Photometer von
ZEISS).

Plastikflaschen mit dichten Verschlüssen (zum
Urin-Sammeln).

Meßkrüge (2l) zur Urinabmessung).

Mixer (hochtourig, stufenlos verstellbar) zum
Rühren des Urins.

Einmal-Reagenzgläser mit Beschriftungsfläche.

C) Ergebnisse

I. Harnsäureausscheidung im Urin

1. Verhalten in Gruppe I (n = 7)

Die Harnsäureausscheidung im Urin der einzelnen Versuchspersonen in mg pro 24 Stunden, sowie die Mittelwerte der Harnsäureausscheidung und den mittleren Fehler $s_{\bar{x}}$ an den 32 Versuchstagen zeigt Tabelle V.

Das Verhalten der Harnsäureausscheidung im Urin in mg pro 24 Stunden mit Einzelwerten der sieben Versuchspersonen der Gruppe I und dem täglichen Mittelwert veranschaulicht Abbildung 1.

Die Harnsäureausscheidung am 1. Versuchstag gab zwar bereits den ersten Tag der Diät- und RNS-Gabe wieder, dürfte aber dennoch der oberen Grenze des Normalbereichs der Gruppe entsprechen.

Von 736 ($\pm s = 338$) mg Harnsäureausscheidung im Urin am 1. Tag stieg die Ausscheidung auf 794 mg am 2. Tag und auf 967 mg am 5. Versuchstag. Am 6. Tag war eine mittlere Harnsäureausscheidung von 1040 mg erreicht.

Der Anstieg vom 1. zum 6. Versuchstag betrug 304 mg; das entspricht 41,4 % bezogen auf 736 mg als Ausgangswert.

Am 7. Versuchstag war die Harnsäure-Ausscheidung wieder auf 924 mg zurückgegangen. Da weder der Anstieg vom 5. und 6. Versuchstag, noch der Abfall am 7. Tag signifikant waren, nahmen wir an, daß ein konstanter Ausscheidungspegel (steady-state) erreicht war.

Eine Beobachtung des Harnsäureplasma-Spiegels, die gleichzeitig durchgeführt wurde, bestätigte diese Annahme.

Aufgrund der Tatsache, daß sich ein "steady-state" eingestellt hatte, wurde vom 8. Versuchstag an Allopurinol (3 x 100 mg/die, über den Tag verteilt, morgens, mittags und abends) gegeben. Der Mittelwert der Harnsäureausscheidung im Urin lag am 8. Tag bei 765 mg.

Bis zum 12. Tag war die Harnsäureausscheidung von 615 mg am 9. Tag, über 541 mg am 10. Tag und 486 mg am 11. Tag auf 481 abgesunken.

Nach einem geringen Anstieg der Harnsäureausscheidung auf 503 mg am 13. Tag folgte ein erneuter Abfall auf 479 mg am 14. Tag, und 371 mg Harnsäureausscheidung im Urin am 15. Tag.

Bis auf das Absinken der Harnsäureausscheidung vom 14. zum 15. Versuchstag war die Änderung der Harnsäureausscheidung vom 11. bis zum 14. Tag weder richtungskonstant noch signifikant.

Am 14. Versuchstag war somit das Erreichen eines erneuten steady-state erwiesen, und das Absetzen der Allopurinol-Einnahme wurde für den Abend des 15. Tages beschlossen. Vom 7. zum 15. Versuchstag betrug die Abnahme der Harnsäureausscheidung 553 mg, was 60,0 % in Bezug auf 924 mg oder 149% in Bezug auf 371 mg entsprach.

Wie am 14. Tag vorgesehen, wurde am Abend des 15. Tages die Allopurinol-Einnahme abgesetzt.

Am 16. Tag wurden 554 mg Harnsäureausscheidung erreicht. Dies war bereits ein deutlicher Anstieg im Vergleich zum 15. Tag. Am 17. Versuchstag betrug die mittlere Harnsäureausscheidung 824 mg, am 18., 19. und 20. Tag betrug die Ausscheidung 982 mg, 941 mg bzw. 1166 mg.

Bis zum 24. Versuchstag mit 1119 mg Harnsäureausscheidung wurden am 21. Tag 919 mg, am 22. Tag 1104 mg und am 23. Tag 1012 mg gemessen.

Vom 20. bis zum 24. Versuchstag waren die Schwankungen der Harnsäureausscheidung unregelmäßig und gering. Der niedrige Wert vom 21. Tag (919 mg) erklärte sich dadurch, daß die Versuchsperson Nr. 11 an diesem Tage vergessen hatte, ihre RNS-Hefe-Tabletten einzunehmen.

Wegen des Verhaltens zwischen 20. und 24. Versuchstag sahen wir einen "steady-state" als gegeben an.

Vom 15. zum 22. Tag betrug der Anstieg 733 mg. Dies entsprach 198 % bezogen auf 371 mg als Ausgangswert.

Mit Beginn des 25. Versuchstages wurde wieder Allopurinol gegeben.

Am selben Tag sank die Harnsäureausscheidung bereits auf 927 mg ab.

Am 26. Tag betrug sie 632 mg und am 27. Tag wurden im Mittel 556 mg Harnsäure im Urin ausgeschieden.

Die Harnsäureausscheidung ging am 28. Versuchstag auf 533 mg und am 29. Tag auf 474 mg zurück, um am 30. Tag wieder auf 492 mg anzusteigen.

Mit einer Ausscheidung von 461 mg am 31. Tag und 498 mg am 32. Tag war keine richtungsconstante Änderung mehr eingetreten.

Damit war wieder ein neues steady-state erreicht. Vom 24. zum 31. Versuchstag war die Harnsäure-Ausscheidung um 658 mg gefallen. Das entsprach 58,8 % in Bezug auf 1119 mg oder 143 % in Bezug auf 461 mg als Ausgangswert.

Mit dem Abend des 32. Tages wurden die Allopurinol-Gaben, die gesamte Versuchskost, die RNS-Zufuhr sowie das Urin-Sammeln eingestellt. Eine Kontrolle der Harnsäure-Ausscheidung nach Wiederaufnahme eines freigewählten Tagesablaufes war deshalb nicht mehr möglich.

2. Verhalten in Gruppe II (n = 6)

Die Einzelwerte der Harnsäure-Ausscheidung im Urin jeder Versuchsperson der Gruppe II in mg/24 h, sowie die Mittelwerte und den mittleren Fehler $s_{\bar{x}}$ an den 32 Versuchstagen zeigt Tabelle VI

Abbildung 2 veranschaulicht das Verhalten der Harnsäureausscheidung im Urin in mg/24 h, mit den Einzelwerten der 6 Versuchspersonen der Gruppe II und dem täglichen Mittelwert.

Die Harnsäureausscheidung in Gruppe II betrug am ersten Versuchstag 796 ($\pm s = 336$) mg. Bis zum 6. Tag stieg die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure auf 1080 mg an.

Der Anstieg der Harnsäure-Ausscheidung vom 1. zum 6. Versuchstag betrug 284 mg; das sind 35,7 % bezogen auf 796 mg als Ausgangswert.

Zwischen 1. und 6. Tag stieg die Harnsäure-Ausscheidung nicht gleichmäßig. Der starken Zunahme am 2. Tag auf 928 mg Harnsäure folgte ein Absinken auf 889 mg am 3. Tag und 864 mg Harnsäure am 4. Versuchstag. Der 5. Tag leitete mit einer Harnsäure-Ausscheidung von 897 mg wieder den Anstieg auf 1080 mg am 6. Tag ein.

GRUPPE I																	
Versuchspers.Nr	Name	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	H.G	774,00	210,38	372,75	475,00	357,00	367,50	189,00	492,75	688,50	472,00	464,75	511,50	575,00	499,13	241,50	616,10
4	F.D	336,68	599,68	931,00	1050,13	800,00	1064,25	800,00	721,28	408,50	351,00	262,50	280,73	386,75	561,00	186,30	289,75
7	G.J	874,95	1161,50	1022,00	936,00	1394,00	1152,00	1027,50	645,00	657,00	690,63	511,18	420,00	437,50	486,75	456,00	611,05
8	F.P	672,00	787,50	1078,00	936,00	973,50	1182,50	925,75	790,00	514,50	478,40	370,13	415,65	344,25	284,28	283,40	451,75
9	A.J	642,40	1066,55	1190,00	1162,50	1312,50	1253,50	1087,50	966,00	756,15	568,75	588,00	587,50	556,88	504,00	433,50	693,00
10	K.F	503,88	917,40	678,00	810,00	599,25	950,25	1138,25	664,13	459,00	510,00	537,50	496,88	532,88	490,88	409,50	320,63
11	H.K	1337,00	810,75	907,50	1282,50	1338,25	1311,00	1301,50	1078,00	795,50	714,00	667,40	650,88	691,88	510,30	589,00	902,40
Mittelwert		736	794	883	950	967	1040	924	765	615	541	486	481	503	479	371	554
mittl. Fehler (s _x)		128	122	112	99	153	121	136	63	56	49	51	46	46	31	53	82
Versuchspers.Nr	Name	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
1	H.G	318,50	719,80	231,00	741,00	463,75	304,00	270,00	761,25	864,20	545,20	728,00	567,25	360,25	590,36	478,50	546,38
4	F.D	603,00	1026,00	1006,25	1205,55	943,40	1174,50	970,40	1092,50	769,50	282,20	408,00	235,75	255,75	291,40	306,00	342,70
7	G.J	1225,50	1138,50	1115,40	1185,75	1062,40	11408,00	950,00	1359,75	600,40	856,75	263,25	559,45	428,45	445,75	320,40	358,80
8	F.P	707,00	783,20	1045,80	1131,25	892,00	1135,00	1244,90	931,50	884,00	553,38	510,00	463,13	460,65	476,08	470,80	420,48
9	A.J	872,20	1122,00	1281,00	1296,75	1060,50	1231,40	1382,50	1335,60	1170,75	790,88	686,75	676,00	591,50	553,80	510,00	586,85
10	K.F	820,00	808,30	808,50	1162,50	1035,00	1160,00	1004,00	847,00	1153,20	593,75	510,33	637,88	487,50	514,73	487,05	534,60
11	H.K	1224,00	1204,00	1100,80	1374,40	978,00	1326,00	1270,50	1504,50	1050,00	805,00	783,75	589,00	740,60	564,30	623,70	722,40
Mittelwert		824	982	941	1166	919	1104	1012	1119	927	632	556	533	474	492	461	498
mittl. Fehler (s _x)		124	75	123	140	80	139	139	108	78	75	68	56	59	38	43	21

TABELLE V

Harnsäuraausscheidung im Urin (mg/24h), Mittelwert ($\bar{x}$), mittlerer Fehler (s_x) an 32 Versuchstagen bzw.

Messungen bei 7 Versuchspersonen der Gruppe I.

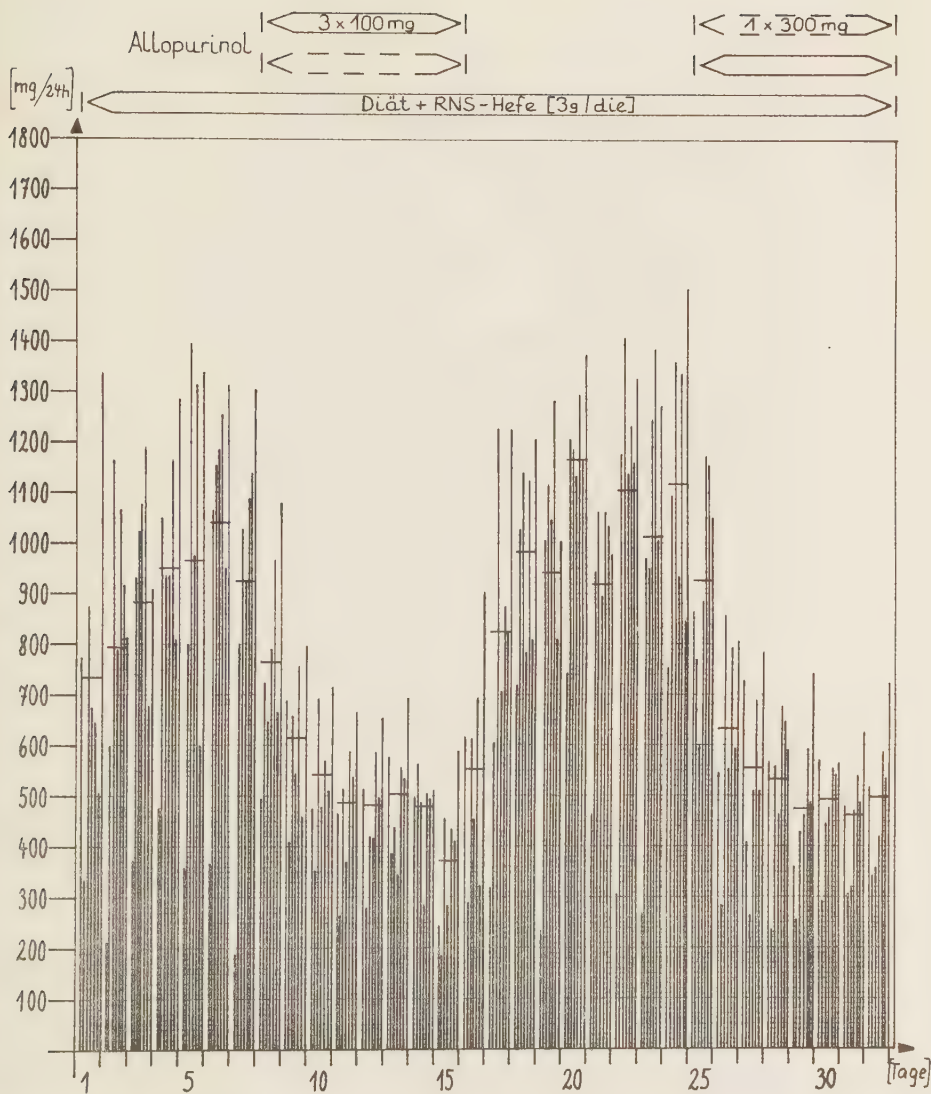


Abbildung I Harnsäureausscheidung im Urin (mg/24h),
 Einzelwerte und Mittelwerte ($\bar{x}$)
 bei Gruppe I ($n=7$)

Der geringe Abfall der Ausscheidungsmenge auf 1034 mg Harnsäure am 7. Tag bestätigte das Vorliegen eines steady-state. Wie in Gruppe I, begann deshalb mit dem 8. Tag die Einnahme von Allopurinol.

An diesem Tag wurden nur noch 738 mg Harnsäure im Urin ausgeschieden.

Am 9. Versuchstag beträgt die Harnsäure-Ausscheidung 582 mg und am 10. Tag 521 mg.

Nach einer leichten Zunahme der ausgeschiedenen Harnsäuremenge auf 544 mg am 11. Tag und 521 mg am 12. Tag sank die Ausscheidung auf 452 mg am 13. Versuchstag, 428 mg am 14. Tag bzw. 401 mg am 15. Tag.

Die Harnsäureausscheidung sank vom 7. zum 15. Tag um 633 mg. Dies entspricht 61,2 % in Bezug auf 1034 mg als Ausgangswert oder 158 % bezogen auf 401 mg.

Am Abend des 15. Versuchstages wurde (wie in Gruppe I) Allopurinol abgesetzt.

Daraufhin war am 16. Tag bereits ein Anstieg der Harnsäureausscheidung auf 611 mg zu verzeichnen. 1177 mg waren am 18. Versuchstag erreicht, nachdem am Vortag 848 mg Harnsäure im Urin ausgeschieden worden waren. Einem Rückgang der ausgeschiedenen Menge auf 894 mg am 19. Tag folgte ein erneuter Anstieg auf 1128 mg am 20. Tage.

Die folgenden Tage brachten unregelmäßige Schwankungen ohne bleibende Tendenz.

Am 21. Tag wurden 1088 mg Harnsäure ausgeschieden, am 22. Tag 1051 mg, am 23. Tag 1062 mg und am 24. Tag betrug die Ausscheidung 1253 mg Harnsäure.

Der Anstieg vom 15. bis zum 22. Tag betrug 650 mg. Das sind 163 % in Bezug auf 401 mg als Ausgangswert.

Vom 25. Tag an wurde wieder Allopurinol eingenommen.

Dies wirkte sich noch am selben Tag in einem Absinken der Harnsäureausscheidung auf 814 mg aus. Am 26. Tag wurden 498 mg, am 27. Tag 555 mg und am 28. Tag 453 mg Harnsäure ausgeschieden. Mit 367 mg Harnsäure am 29. Tag, 384 mg am 30. Tag, 389 mg am 31. Tag und 392 mg am 32. Tag (letzter Versuchstag) bleibt die Ausscheidung bis auf einen leichten Anstieg konstant.

Vom 24. Tag bis zum 31. Tag betrug die Abnahme der Harnsäureausscheidung 864 mg, bezogen auf 1253 mg sind dies 68,9 %, bezogen auf 389 mg 222 %.

3. Gegenüberstellung von Gruppe I und Gruppe II

Das Verhalten der täglichen Mittelwerte der Harnsäureausscheidung im Urin in mg/24 h in beiden Versuchsgruppen, mit Angabe des mittleren Fehlers $s_{\bar{x}}$ zeigt Abbildung 3.

Die Harnsäureausscheidung am 1. Versuchstag ist in Gruppe I geringfügig niedriger als in Gruppe II.

Von einem vorübergehenden Absinken in Gruppe II abgesehen, ist der Anstieg der Harnsäureausscheidung in beiden Gruppen annähernd parallel. Einer Zunahme

GRUPPE II

Versuchspers.Nr.	Name	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
2	H.C.	853,88	857,85	740,40	756,00	712,50	945,00	715,00	780,00	446,25	546,88	367,13	485,00	430,13	383,50	341,00	474,38
3	H.U.	1328,13	1071,00	928,13	1183,13	514,50	1184,00	792,00	489,00	716,63	641,25	516,00	612,00	495,00	354,38	405,38	666,75
5	B.G.	809,25	1066,50	1116,88	750,50	754,00	1260,00	978,75	830,40	599,38	435,38	471,75	457,50	297,00	478,50	356,00	672,75
6	B.P.	917,15	884,25	1086,75	1058,75	1554,00	1430,75	1113,00	875,00	620,00	569,13	452,00	536,80	485,00	584,38	390,50	562,95
12	H.H.	439,50	664,50	589,60	452,38	781,25	486,00	802,50	739,50	450,45	358,88	832,13	703,00	380,00	357,00	394,45	581,40
13	S.G.	425,25	1028,60	884,50	975,00	1062,50	1179,00	1060,00	711,50	660,00	576,38	627,30	652,50	627,00	509,38	515,63	696,60

Mittelwert		796	928	889	864	897	1080	1034	738	582	521	544	574	452	428	401	611
mittlerer Fehler (s _x)		137	65	87	108	149	135	100	56	45	42	67	40	46	39	25	35

Versuchspers.Nr.	Name	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
2	H.C.	754,80	1050,00	467,50	926,50	1003,00	934,40	1071,00	1375,50	784,00	507,58	625,48	436,80	290,25	446,50	370,50	303,53
3	H.U.	918,00	1122,00	715,00	1330,00	1139,25	852,00	1080,00	753,25	802,30	455,80	445,00	316,40	319,50	272,03	291,50	281,40
5	B.G.	1066,00	1147,50	853,30	1333,00	1460,50	1410,75	1097,25	1372,50	723,45	433,28	489,50	463,25	439,73	440,70	446,25	422,47
6	B.P.	987,00	1094,40	1206,50	1308,00	1242,50	1148,00	1360,00	1147,50	832,50	652,00	584,15	479,60	453,75	333,20	348,45	390,50
12	H.H.	872,40	818,70	1064,00	685,00	604,35	913,00	816,00	1349,30	939,75	330,75	561,00	448,00	277,20	426,00	378,68	396,98
13	S.G.	494,50	1794,00	1046,50	1181,50	1086,80	1050,00	957,00	1225,50	806,85	605,00	626,25	576,00	425,33	385,95	499,50	555,45

Mittelwert		848	1177	894	1128	1088	1051	1062	1253	814	498	555	453	367	384	389	392
mittlerer Fehler (s _x)		76	131	110	109	106	84	74	104	29	48	30	34	33	28	33	48

TABELLE VI

Harnsäureausscheidung im Urin (mg/24), Mittelwert ($\bar{x}$), mittlerer Fehler (s_x) an 32 Versuchstagen bzw. Meßtagen bei 6 Versuchspersonen der Gruppe II

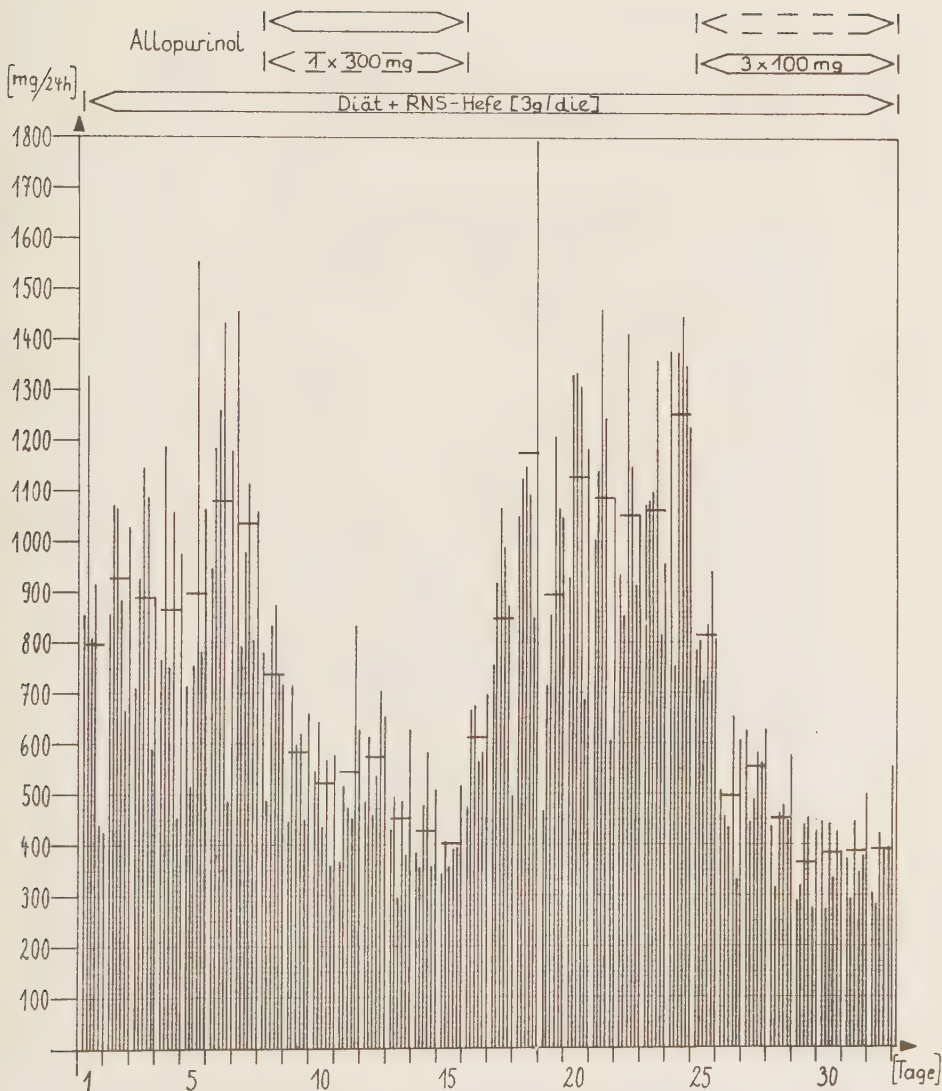


Abbildung II Harnsäureausscheidung im Urin (mg/24h),
Einzelwerte und Mittelwerte ($\bar{x}$)
bei Gruppe II (n = 6)

um 41,4 % in Gruppe I stehen 35,7 % in Gruppe II gegenüber.

Die Harnsäureausscheidung im anschließenden steady-state ist nur leicht unterschiedlich. Auch das Absinken der ausgeschiedenen Menge unter Allopurinol-Einfluß läßt keinen wesentlichen Unterschied erkennen.

In Gruppe I nimmt die Harnsäureausscheidung um 60,0 %, in Gruppe II um 61,2 % ab.

Im gesamten Bereich des folgenden steady-state unter Allopurinoleinwirkung ist eine Differenz beider Gruppen kaum nachweisbar.

Die Zunahme der Harnsäureausscheidung bis zum 22. Versuchstag ist mit 198 % in Gruppe I deutlicher als in Gruppe II mit 163 %. Diese Differenz ist aber nur darauf zurückzuführen, daß während des dem Anstieg folgenden steady-state die Ausscheidungsmengen beider Gruppen zum Teil gegenläufig schwanken.

Ebenso ist der folgende steilere Abfall der Harnsäureausscheidung in Gruppe II (um 68,9 %) gegenüber Gruppe I (58,8 %) auch wesentlich durch den höheren Ausgangswert von Gruppe I bedingt.

Im 2. steady-state unter Allopurinoleinwirkung liegen die Ausscheidungswerte in Gruppe II etwas niedriger als die entsprechenden Werte von Gruppe I.

4. Verhalten der statistischen Größen s (Standardabweichung) und s_x^- (mittlerer Fehler).

Gruppe I:

$$s_{I\text{maximal}} = 405 \text{ mg Harnsäure/die}$$

$$s_{xI\text{maximal}}^- = 153 \text{ mg Harnsäure/die}$$

$$s_{I\text{minimal}} = 56 \text{ mg Harnsäure/die}$$

$$s_{xI\text{minimal}}^- = 21 \text{ mg Harnsäure/die}$$

Gruppe II:

$$s_{II\text{maximal}} = 365 \text{ mg Harnsäure/die}$$

$$s_{xII\text{maximal}}^- = 149 \text{ mg Harnsäure/die}$$

$$s_{II\text{minimal}} = 44 \text{ mg Harnsäure/die}$$

$$s_{xII\text{minimal}}^- = 18 \text{ mg Harnsäure/die}$$

Einer hohen Ausscheidungsmenge entsprach ein hoher absoluter Wert von s bzw. s_x^- , einer geringen Ausscheidungsmenge ein niedriger Wert von s bzw. s_x^- .

Die relativen Größen von s bzw. s_x^- im Verhältnis zur zugehörigen Menge der Harnsäureausscheidung verhielten sich konstant.

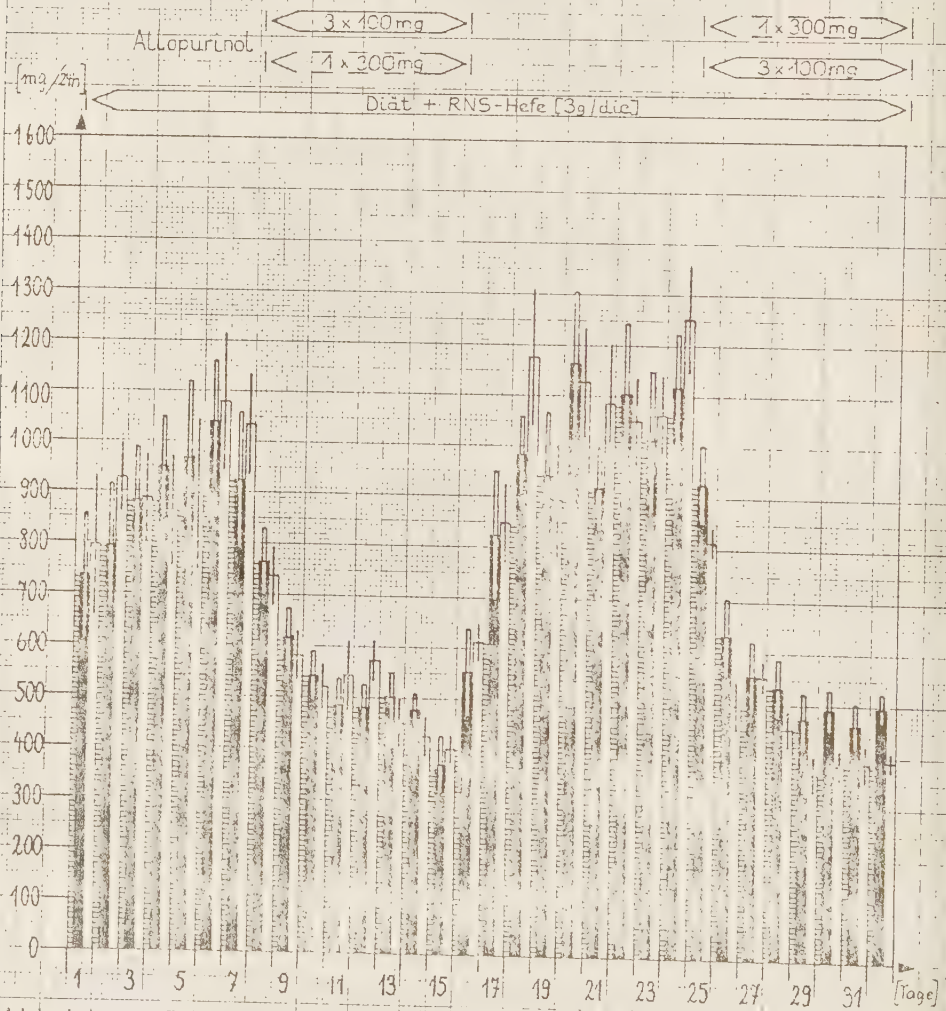


Abbildung III Harnsäureausscheidung im Urin (mg/24h),
 Mittelwerte, schwarze Säulen: Gruppe I (n=7);
 weiße Säulen: Gruppe II (n=6); mittlerer Fehler

II. Kreatinin und Harnstoff-N

1. Kreatininausscheidung

Die Kreatininausscheidung eines gesunden Menschen ist unter gleichbleibender körperlicher Belastung konstant.

Wir erhielten für Gruppe I eine mittlere Kreatinin-Ausscheidung von 1,70 (165 - 175) g/24 h.

In Gruppe II wurden im Mittel 1,55 (1,48 - 1,64) g/24 h Kreatinin ausgeschieden.

Auch die Ausscheidungswerte der einzelnen Versuchspersonen wiesen keine größeren Schwankungen auf.

Nach dem Verhalten der Kreatininausscheidung zu urteilen, lagen keine bedeutenden Urinsammel-Fehler vor.

Alle Ausscheidungswerte lagen im Normbereich.

Ein Zusammenhang zwischen dem Versuchsablauf und der Kreatininausscheidung im Urin ließ sich nicht herstellen.

Die Einzelwerte der Kreatininausscheidung im Urin der Versuchspersonen von Gruppe I bzw. der Gruppe II in g/24 h und die Mittelwerte an den Meßtagen enthält Tabelle VII bzw. Tabelle VIII.

Das Verhalten der mittleren Kreatininausscheidung der beiden Gruppen während der gesamten Versuchsdauer geht aus Abbildung 4 hervor.

GRUPPE

I

Versuchspers.Nr.	Name	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	H.G.	1,60	1,66	1,68	1,71	1,77	1,58	1,54	1,63	1,63	1,60	1,50	1,49	1,56	1,73	1,63	1,65
4	F.D.	1,17	1,29	1,24	1,24	1,11	1,25	1,20	1,22	1,09	1,18	1,38	1,15	1,19	1,28	1,17	1,10
7	G.J.	1,26	1,15	1,33	1,18	1,20	1,13	1,28	1,17	1,17	1,13	1,25	1,21	1,12	1,24	1,26	1,21
8	F.P.	1,52	1,62	1,54	1,50	1,60	1,55	1,61	1,60	1,64	1,52	1,68	1,53	1,59	1,54	1,64	1,57
9	A.J.	1,85	1,99	2,00	2,01	1,90	1,96	1,95	1,84	1,92	1,94	1,81	2,01	1,98	1,94	1,96	1,97
10	K.F.	2,09	2,15	2,16	2,08	2,04	2,15	2,10	2,10	2,13	2,25	2,00	2,18	2,07	2,16	2,11	2,06
11	H.K.	2,17	2,24	2,31	2,16	2,25	2,09	2,19	2,20	2,31	2,31	2,08	2,32	2,26	2,41	2,25	2,25
Mittelwert		1,67	1,73	1,75	1,70	1,65	1,67	1,70	1,68	1,70	1,70	1,67	1,70	1,68	1,71	1,72	1,69
Versuchspers.Nr.	Name	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
1	H.G.	1,69	1,59	1,65	1,64	1,58	1,60	1,66	1,46	1,68	1,69	1,70	1,73	1,77	1,55	1,57	1,76
4	F.D.	1,17	1,08	1,23	1,28	1,34	1,30	1,20	1,05	1,34	1,22	1,12	1,24	1,24	1,22	1,30	1,23
7	G.J.	1,14	1,15	1,25	1,27	1,22	1,29	1,14	1,26	1,19	1,13	1,17	1,21	1,19	1,16	1,16	1,20
8	F.P.	1,54	1,59	1,58	1,63	1,56	1,56	1,65	1,58	1,53	1,66	1,50	1,62	1,58	1,54	1,63	1,53
9	A.J.	1,97	1,87	2,00	1,93	2,02	1,88	1,84	2,02	1,89	1,97	1,85	1,94	2,03	1,87	1,98	1,95
10	K.F.	2,16	2,20	2,15	2,10	2,18	2,08	2,12	2,10	2,11	2,19	2,09	2,05	2,15	2,26	2,09	2,15
11	H.K.	2,13	2,15	2,30	2,20	2,19	2,21	2,11	2,12	2,10	2,24	2,26	2,23	2,18	2,14	2,27	2,08
Mittelwert		1,69	1,66	1,74	1,72	1,73	1,70	1,67	1,66	1,69	1,73	1,67	1,72	1,73	1,68	1,71	1,70

TABELLE VII

Kreatininausscheidung im Urin (g/24h), Mittelwerte, 32 Versuchstage, 32 Meßtage,

7 Versuchspersonen, Gruppe I

GRUPPE

II

Versuchspers.Nr	Name	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
2	H.C.	1,63	1,51	1,55	1,44	1,50	1,47	1,55	1,65	1,52	1,58	1,66	1,50	1,57	1,49	1,54	1,52
3	H.U.	1,37	1,45	1,31	1,32	1,24	1,20	1,28	1,44	1,27	1,36	1,37	1,40	1,21	1,38	1,29	1,42
5	B.G.	1,43	1,31	1,32	1,38	1,24	1,33	1,16	1,35	1,31	1,49	1,28	1,45	1,49	1,25	1,28	1,38
6	B.P.	1,99	2,10	1,93	1,93	1,94	1,99	1,97	2,11	2,02	2,10	2,08	2,01	2,00	2,06	2,06	2,03
12	H.H.	1,50	1,47	1,50	1,41	1,56	1,49	1,37	1,48	1,51	1,48	1,52	1,41	1,33	1,50	1,47	1,43
13	S.G.	1,58	1,78	1,75	1,76	1,62	1,54	1,60	1,68	1,75	1,74	1,53	1,78	1,71	1,55	1,69	1,78
Mittelwert		1,58	1,60	1,56	1,54	1,52	1,50	1,49	1,64	1,56	1,63	1,57	1,59	1,55	1,54	1,56	1,59
Versuchspers.Nr	Name	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
2	H.C.	1,63	1,60	1,40	1,45	1,62	1,54	1,47	1,43	1,57	1,50	1,48	1,61	1,58	1,53	1,56	1,46
3	H.U.	1,30	1,33	1,44	1,25	1,24	1,36	1,32	1,39	1,36	1,17	1,40	1,37	1,49	1,44	1,38	1,34
5	B.G.	1,24	1,43	1,32	1,40	1,32	1,26	1,32	1,24	1,35	1,42	1,43	1,20	1,43	1,33	1,35	1,25
6	B.P.	1,98	2,04	1,95	1,92	2,01	1,94	1,95	1,95	1,95	1,92	1,97	1,95	1,98	2,05	1,93	2,07
12	H.H.	1,49	1,35	1,40	1,33	1,34	1,43	1,36	1,34	1,52	1,46	1,56	1,44	1,39	1,36	1,31	1,34
13	S.G.	1,61	1,56	1,69	1,70	1,60	1,58	1,67	1,54	1,56	1,57	1,72	1,73	1,66	1,67	1,67	1,61
Mittelwert		1,54	1,55	1,53	1,51	1,52	1,52	1,51	1,48	1,55	1,51	1,59	1,55	1,59	1,56	1,53	1,51

TABELLE VIII

Kreatininausscheidung im Urin ($g/24h$), Mittelwerte, 32 Versuchstage, 32 Meßtage,

6 Versuchspersonen, Gruppe II

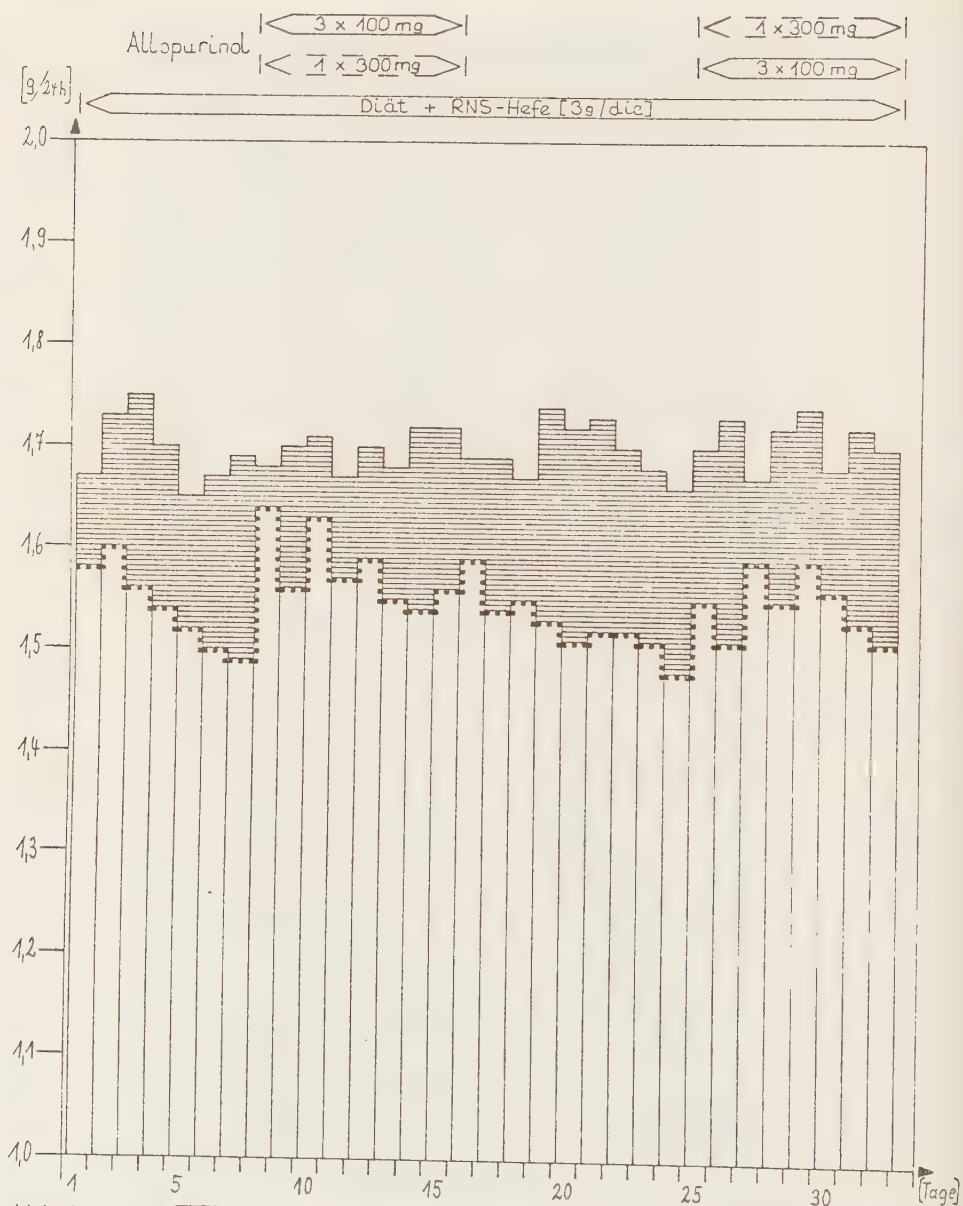


Abbildung IV Kreatininausscheidung im Urin (g/24h), Mittelwerte
ausgezogene Linie: Gruppe I (n=7); gestrichelte Linie: Gruppe II (n=6)

2. Harnstoff-N-Ausscheidung

Das Verhalten der Harnstoff-N-Ausscheidung während des Versuchs läßt keinen Zusammenhang mit dem Versuchsablauf erkennen. In Gruppe I lag die mittlere Harnstoff-N-Ausscheidung bei 7,68 (6,32 - 10,21) g/24 h. Gruppe II schied im Mittel 7,08 (5,66 - 9,35) g/24 h Harnstoff-N im Urin aus.

Die Werte liegen im Normbereich. Die Einzelwerte der Harnstoff-N-Ausscheidung im Urin der einzelnen Versuchspersonen der Gruppe I bzw. Gruppe II in g/24 h und die Mittelwerte an den 32 Meßtagen sind aus Tabelle IX bzw. aus Tabelle X zu ersehen.

Das Verhalten der Harnstoff-N-Ausscheidung im Urin an den 32 Meßtagen zeigt Abbildung 5.

GRUPPE I

Versuchspers.Nr.	Name	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	H.G.	6,40	8,93	8,40	7,13	8,40	10,50	9,10	7,43	7,20	7,60	8,45	6,60	6,25	8,25	7,35	8,54
4	F.D.	5,36	4,15	4,75	5,04	6,00	7,43	5,20	6,11	4,75	3,60	4,73	4,73	5,10	6,60	4,05	3,66
7	G.J.	5,70	3,45	6,30	5,20	7,65	6,30	6,00	4,50	6,30	5,00	6,44	5,40	4,55	5,78	4,80	4,04
8	F.P.	6,56	6,08	9,80	6,00	10,18	9,35	8,63	7,00	8,31	8,28	8,66	8,16	8,10	7,06	8,18	6,50
9	A.J.	7,48	7,47	10,00	8,75	11,55	12,08	9,75	9,20	9,94	10,63	8,40	6,88	11,14	9,45	8,50	11,20
10	K.F.	7,99	7,65	9,20	8,80	8,92	11,55	11,96	10,76	8,50	9,35	9,50	7,88	9,98	6,30	8,58	7,88
11	H.K.	9,80	10,93	11,00	8,10	15,90	14,25	13,30	11,55	10,75	12,25	11,28	12,81	12,30	10,26	9,69	11,52
Mittelwert		7,04	6,95	8,49	7,00	9,80	10,21	9,13	8,08	7,96	8,10	8,21	7,48	8,20	7,67	7,31	7,62
Versuchspers.Nr.	Name	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
1	H.G.	7,15	6,71	8,25	7,60	6,13	7,20	8,25	6,53	6,96	7,52	8,19	8,28	5,60	5,34	5,78	9,45
4	F.D.	4,50	4,50	3,50	4,28	4,45	4,86	3,82	4,28	4,75	5,10	4,00	4,10	3,26	4,70	3,83	5,22
7	G.J.	3,80	4,03	3,96	5,43	5,12	4,40	3,80	4,20	4,94	4,47	5,63	4,69	3,69	5,14	4,67	4,80
8	F.P.	8,59	6,60	8,82	8,13	8,20	8,75	8,26	6,30	6,80	6,65	7,50	6,65	7,89	6,17	6,60	8,34
9	A.J.	7,12	7,65	8,40	9,75	10,10	8,46	7,00	6,72	8,93	8,55	8,20	7,61	6,30	7,80	8,10	10,19
10	K.F.	8,00	12,10	10,45	11,25	11,25	12,00	8,80	7,35	9,30	9,38	10,43	9,71	10,00	8,37	9,18	8,51
11	H.K.	8,50	9,14	11,20	12,84	11,70	10,40	8,40	8,85	9,63	8,40	11,63	9,92	6,44	8,55	9,72	7,74
Mittelwert		6,81	7,25	7,80	8,47	8,14	8,01	6,90	6,32	7,33	7,15	7,94	7,28	6,17	6,44	6,84	7,75

TABELLE IX

Harnstoff-N-Ausscheidung im Urin (g/24h), Mittelwerte, 32 Versuchstage, 32 Meßtage,
7 Versuchspersonen, Gruppe I

GRUPPE

II

Versuchspers.Nr.	Name	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
2	H.C.	7,43	6,02	6,66	5,40	6,88	8,40	9,80	7,50	6,82	6,13	8,66	5,00	5,55	7,80	4,40	7,48
3	H.U.	6,16	4,68	6,94	4,73	6,18	6,48	5,60	6,00	6,34	6,08	7,20	5,60	4,00	6,08	5,18	6,83
5	B.G.	5,85	4,28	8,13	4,75	7,61	7,20	5,80	6,39	6,13	7,43	5,10	7,50	6,30	4,95	5,20	5,18
6	B.P.	9,13	7,21	11,04	8,25	12,60	11,80	11,20	10,50	9,30	11,60	8,40	12,20	11,00	8,25	8,52	8,91
12	H.H.	5,70	6,60	8,36	5,64	10,31	9,00	7,13	7,65	8,42	8,70	7,88	6,66	7,60	7,14	6,86	7,14
13	S.G.	7,00	6,66	10,50	9,75	11,90	10,80	10,00	7,70	9,00	10,51	8,16	9,75	9,88	6,52	7,50	8,10
Mittelwert		6,88	5,91	8,61	6,42	9,35	8,95	8,26	7,62	7,67	8,41	7,57	7,79	7,39	6,79	6,28	7,27
Versuchspers.Nr.	Name	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
2	H.C.	5,92	6,56	4,68	5,95	6,80	7,68	6,30	5,25	5,88	7,11	5,91	7,02	5,40	5,70	6,24	6,41
3	H.U.	5,40	5,70	7,15	4,50	4,65	7,60	6,00	5,18	5,65	4,77	4,00	6,00	5,18	5,58	5,30	6,70
5	B.G.	4,88	6,00	4,03	6,98	4,03	4,13	4,13	5,63	5,17	6,00	5,50	4,25	5,01	5,46	4,50	5,90
6	B.P.	8,46	9,18	10,45	7,20	9,63	9,10	7,00	7,88	7,88	8,00	8,87	7,04	6,60	8,16	7,07	11,36
12	H.H.	6,63	5,33	7,00	6,50	6,72	7,70	7,65	6,18	6,30	5,85	7,80	6,40	5,88	5,20	5,45	5,93
13	S.G.	6,90	7,80	9,66	9,35	9,12	8,25	9,06	7,60	7,34	6,50	8,25	8,32	5,89	6,98	7,49	8,05
Mittelwert		6,37	6,76	7,16	6,75	6,83	7,41	6,69	6,29	6,37	6,37	6,72	6,51	5,66	6,18	6,01	7,39

TABELLE X

Harnstoff-N-Ausscheidung im Urin (g/24h), Mittelwerte, 32 Versuchstage, 32 Meßtage,

6 Versuchspersonen, Gruppe II

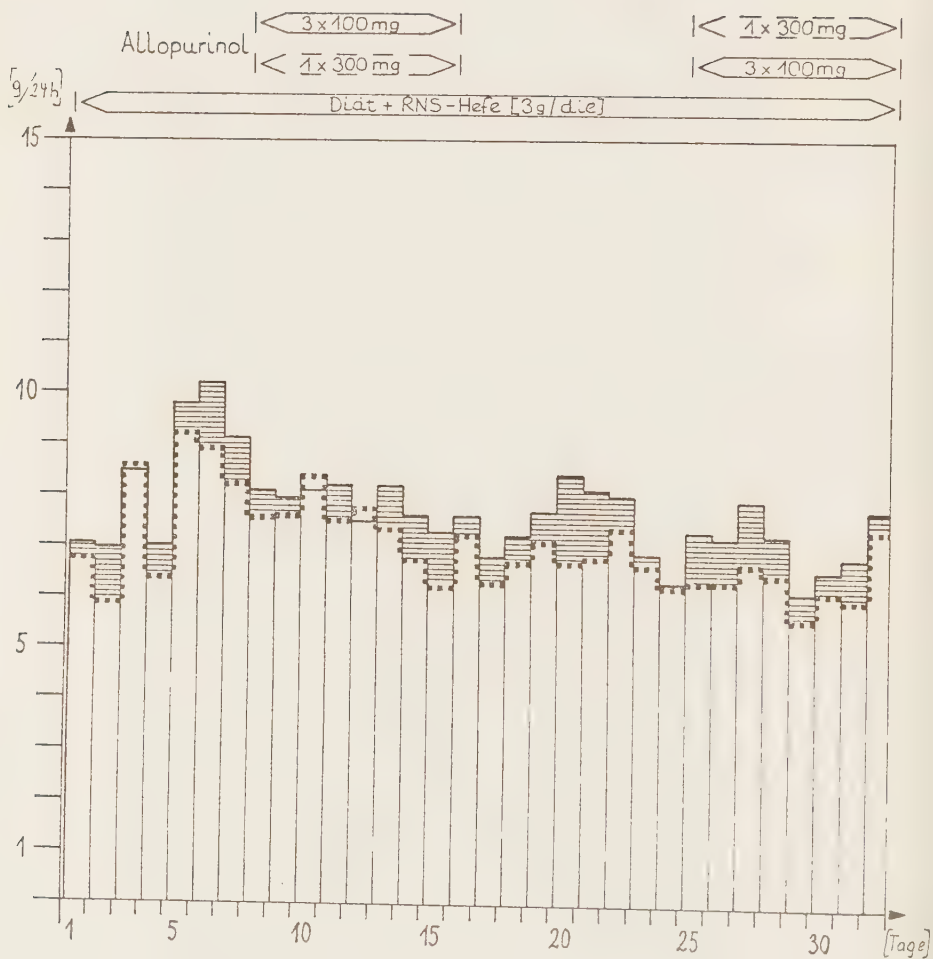


Abbildung V

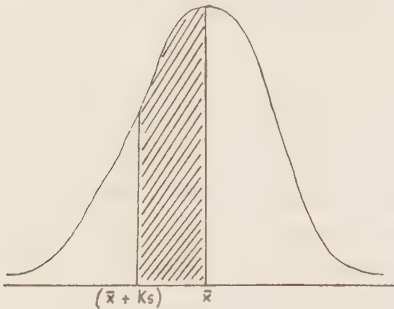
Harnstoff-N-Ausscheidung im Urin (g/24h)

Mittelwerte, ausgezogene Linie: Gruppe I

(n=7); gestrichelte Linie: Gruppe II (n=6)

III. Berechnung der Signifikanz

Bei Versuchen mit einer großen Anzahl von Stichproben ist das Wahrscheinlichkeitsintegral gleich dem Anteil der Gesamtfläche der Normkurve, der von $\bar{x}$ und der k-fachen Standardabweichung ($\bar{x} + ks$) begrenzt wird (schraffierte Fläche).



Für unseren Versuch, mit einer geringen Stichprobenanzahl (Zahl der Freiheitsgrade $v = n-1 \leq 200$), gilt jedoch die Normalverteilung nicht. Es gilt hier die Student-Verteilung.

Anzahl der Freiheitsgrade in unserem Versuch:

$$\text{Gruppe I : } v = n-1 = 7 - 1 = \underline{6};$$

$$\text{Gruppe II : } v = n-1 = 6 - 1 = \underline{5};$$

In der Student-Verteilung sind die k-Werte der Normalwerte durch t ersetzt. Die t-Werte des t-Test sind wie k Vielfache von $s_{\bar{x}}$; sie sind aber, anders als k, von der Zahl der Freiheitsgrade ($v = \text{Stichprobenumfang } n-1$) abhängig.

Dies hat zur Folge, daß bei gleichbleibender Irrtumswahrscheinlichkeit, t umso kleiner wird, je größer, und umso größer, je kleiner die Zahl der Freiheitsgrade ist.

Der Vergleich zweier einander entsprechender Versuchstage in den durch Allopurinol-Einnahme hervorgerufenen niedrigen steady-states der Harnsäureausscheidung ist für die Beurteilung des Versuchsergebnisses ausschlaggebend.

Durch den Aufbau unseres Versuches ist es möglich, einen etwaigen Wirkungsunterschied der Allopurinol-Dosierungen I (3 x 100 mg Allopurinol über den Tag verteilt, morgens, mittags und abends) und II (3 x 100 mg Allopurinol, morgens auf einmal) in 4 Vergleichen zu prüfen.

Vergleich der steady-states unter Allopurinol-Einwirkung:

1. In Gruppe I : steady-state unter Dosierung I und
steady-state unter Dosierung II.
2. In Gruppe II: steady-state unter Dosierung I und
steady-state unter Dosierung II.
3. Steady-state der Gruppe I unter Dosierung I und
steady-state der Gruppe II unter Dosierung II.
4. Steady-state der Gruppe I unter Dosierung II und
steady-state der Gruppe II unter Dosierung I.

Im Einzelnen wurden gegenübergestellt:

In Gruppe I und II: Der 21.1. (12. Versuchstag und
7.2. (29. Versuchstag); der 22.1.
(13. Versuchstag) und der 8.2.
(30. Versuchstag); der 23.1.
(14. Versuchstag) und der 9.2.
(31. Versuchstag); der 24.1. (15.
Versuchstag und der 10.2. (32.
Versuchstag).

Zwischen Gruppe I und II: der 21.1. (12. Versuchstag, Gruppe I, Dosierung I) und 21.1. (12. Versuchstag, Gruppe II, Dosierung II); der 22.1. (13. Versuchstag, Gruppe I, Dosierung I) und der 22.1. (13. Versuchstag, Gruppe II, Dosierung II); der 23.1. (14. Versuchstag, Gruppe I, Dosierung I) und der 23.1. (14. Versuchstag, Gruppe II, Dosierung II); der 24.1. (15. Versuchstag, Gruppe I, Dosierung I) und der 24.1. (15. Versuchstag, Gruppe II, Dosierung II).

Der 7.2. (29. Versuchstag, Gruppe I Dosierung II) und der 7.2. (29. Versuchstag, Gruppe II, Dosierung I); der 8.2. (30. Versuchstag, Gruppe I, Dosierung II) und der 8.2. (30. Versuchstag, Gruppe II, Dosierung I); der 9.2. (31. Versuchstag, Gruppe I, Dosierung II) und der 9.2. (31. Versuchstag, Gruppe II, Dosierung I); der 10.2. (32. Versuchstag, Gruppe I, Dosierung II) und der 10.2. (32. Versuchstag, Gruppe II, Dosierung I).

Für Gruppe I ($n = 7$; $v = 6$) ist t nach der Tabelle der Signifikanz-Schwellen (nach Student) 2,447 bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % und 3,707 bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 %.

Für Gruppe II ($n = 6$; $v = 5$) sind die entsprechenden t -Werte mit 2,571 bzw. 4,032 (wie oben aufgeführt) größer als für Gruppe I.

Für jeden Mittelwert $\bar{x}$ unseres Versuches kann man nun mit Hilfe des Ausdrucks $\bar{x} \pm t \cdot s_{\bar{x}}$ angeben (je nachdem, welchen der oben angeführten Werte von t man einsetzt), in welchem Bereich der Mittelwert $\bar{x}$ mit einer Vertrauenswahrscheinlichkeit von 95 % oder 99 % liegt.

Die Mittelwerte der Harnsäureausscheidung des 19.1. (10. Versuchstag) seien willkürlich als Beispiel herausgegriffen.

Für Gruppe I gilt: $\bar{x}_I = 541 (\pm s = 128)$ mg Harnsäure;

$$s_{\bar{x}_I} = \frac{s}{\sqrt{n}} = \frac{128}{\sqrt{7}} = 49 \text{ mg Harnsäure};$$

$$\bar{x}_I \pm t \cdot s_{\bar{x}_I} = 541 \pm 2,447 \cdot 49 = 541 \pm 119,903 \text{ mg Harnsäure};$$

Der tatsächliche Mittelwert der Harnsäureausscheidung der Gruppe I am 19.1. liegt mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % im Bereich $541 \pm 119,903$ mg Harnsäure/24 h.

Für Gruppe II gilt: $\bar{x}_{II} = 521 (\pm s = 104)$ mg Harnsäure;

$$s_{\bar{x}_{II}} = \frac{s}{\sqrt{n}} = \frac{104}{\sqrt{6}} = 43 \text{ mg Harnsäure};$$

$$\bar{x}_{II} \pm t \cdot s_{\bar{x}_{II}} = 521 \pm 2,571 \cdot 43 = 521 \pm 110,553 \text{ mg Harnsäure};$$

Der tatsächliche Mittelwert der Harnsäureausscheidung der Gruppe II am 19.1. liegt mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% im Bereich $521 \pm 110,553$ mg Harnsäure/24 h.

Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% oder 5% kann dieser Bereich für jeden beliebigen Mittelwert angegeben werden.

1. Rechengang für die Berechnung des mittleren Fehlers $s_{\bar{x}}$

a) Berechnung des Mittelwertes $\bar{x}$:

$$\bar{x} = \frac{\text{Summe der Einzelwerte } \sum (x)}{\text{Anzahl der Einzelwerte } n};$$

b) Berechnung der Standardabweichung s:

$$s = \sqrt{\frac{S_x}{n-1}}$$

$(S_x = S(x - \bar{x})^2 = \text{Summe der Quadrate aller Abweichungen der Einzelwerte vom Mittelwert})$

c) Berechnung des mittleren Fehlers $s_{\bar{x}}$:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

d) Als Beispiel sei wiederum der 19.1. (10. Versuchstag) angeführt:

Berechnung von $\bar{x}$:

Gruppe I (n=7):

Gruppe II (n=6):

472,00

546,88

351,00

641,88

690,63

435,38

478,40

569,13

568,75

358,88

510,00

576,38

714,00

3784,78 : 7 =

3127,90 : 6 =

540,68 mg Harnsäure

521,32 mg Harnsäure

=====

=====

Berechnung von s:

Gruppe I:

$(x - \bar{x})$	$(x - \bar{x})^2$
-68,68	4716,94
-189,68	35978,50
149,95	22485,00
-62,28	3878,80
28,07	787,92
-30,68	941,26
173,32	30039,82

$$\frac{98828,25}{\text{=====I}} = S_{xI}$$

Gruppe II:

$(x - \bar{x})$	$(x - \bar{x})^2$
25,56	653,31
119,93	14383,20
-85,94	7385,68
47,81	2285,80
-162,44	26386,75
55,06	3031,60

$$\frac{54126,35}{\text{=====II}} = S_{xII}$$

$$s_I = \sqrt{\frac{S_{xI}}{n-1}} = \sqrt{\frac{98828,25}{6}} = 128,34 \text{ mg Harnsäure}$$

$$s_{II} = \sqrt{\frac{54126,35}{5}} = 104,04 \text{ mg Harnsäure}$$

Berechnung von $s_{\bar{x}}$:

Gruppe I:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} = \frac{128,34}{\sqrt{7}} = 48,51 \text{ mg Harnsäure}$$

=====

Gruppe II:

$$s_x = \frac{s}{\sqrt{n}} = \frac{104,04}{\sqrt{6}} = 42,47 \text{ mg Harnsäure}$$

=====

2. Durchführung des t-Tests

Voraussetzung für die Anwendbarkeit des t-Tests ist die Ungleichheit der Stichprobenvarianzen bei der Prüfung mit dem F-Test, d.h., die Nullhypothese (Annahme, daß 2 verschiedene Werte in Wirklichkeit identisch sind) darf durch den F-Test nicht widerlegbar sein.

a) Der F-Test (allgemeiner Rechengang):

Für jedes zu vergleichende Paar zweier Mittelwerte wird der Wert F bestimmt:

$$F = \frac{s_I^2}{s_{II}^2} \quad (\text{dabei ist } s^2 = \frac{S_x}{n-1});$$

$$(S_x = S(x - \bar{x})^2 = \text{Summe der Quadrate aller Abweichungen der Einzelwerte vom Mittelwert})$$

Der tabellarisch ermittelte Wert $F_{\text{Tab.}}$ muß größer sein als der errechnete Wert von F, damit der t-Test angewendet werden kann.

b) Rechengang für t (Vergleich zweier Werte (Paarvergleich) innerhalb einer identischen Gruppe):

Aus den Meßwerten jeder Versuchsperson (Werte von den zu vergleichenden Tagen) wird die Differenz

$$\Delta x = x_1 - x_2$$

gebildet. Für Gruppe I ergibt dies die Differenzen

$$\Delta x_1 \text{ bis } \Delta x_7 \text{ und für Gruppe II } \Delta x_1 \text{ bis } \Delta x_6.$$

Aus den Differenzen einer Gruppe bildet man den arithmetischen Mittelwert

$$\Delta \bar{x} = \frac{S(\Delta x)}{n} \quad (S(\Delta x) \text{ ist die Summe aller Differenzen einer Gruppe})$$

Nun berechnet man die mittlere quadratische Abweichung (Standardabweichung):

$$s = \sqrt{\frac{S_x}{n-1}}$$

$(S_x = S(\Delta x - \Delta \bar{x})^2 \text{ ist die Summe der Quadrate aller Abweichungen der Einzeldifferenzen vom Mittelwert. Mit der Rechenmaschine läßt sich der Ausdruck}$

$$S_x = S(\Delta x^2) - \frac{[S(\Delta x)]^2}{n}$$

verwenden.)

Aus s berechnet man nun den mittleren Fehler $s_{\bar{x}}$ (Standardabweichung des Mittelwertes):

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Nun kann man den Prüfquotienten t ermitteln:

$$t = \frac{\Delta \bar{x}}{s_{\bar{x}}}$$

Für unseren Versuch ist die Zahl der Freiheitsgrade $\nu = n-1 = 200$. Es gilt die Student-Verteilung. Nach Student ist der tabellarische Wert für t in Gruppe I ($n=7$, $\nu=6$) bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % 2,447, bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % 3,707. Die entsprechenden t -Werte der Gruppe II sind $t = 2,571$ bzw. $t = 4,032$.

c) Ermittlung von t beim Vergleich der Mittelwerte zweier verschiedener Kollektive:

$$t = \frac{\bar{x}_I - \bar{x}_{II}}{s} \cdot \sqrt{\frac{n_I \cdot n_{II}}{n_I + n_{II}}}$$
$$(s = \sqrt{\frac{S(x_I - \bar{x}_I)^2 + S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2}{n_I + n_{II} - 2}})$$

x_I = Einzelwerte der Gruppe I

x_{II} = Einzelwerte der Gruppe II

$n_I + n_{II} - 2 = (n_I - 1) + (n_{II} - 1) =$ Summe der Freiheitsgrade.

Ist der errechnete absolute Wert von t größer als der absolute tabellarische Wert von t (für $\nu = n_I + n_{II} - 2$), ist ein signifikanter Unterschied der beiden Mittelwerte (mit der gewählten Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % bzw. 1 %) als signifikant erwiesen.

IV. Signifikanz der Allopurinol-Wirkung auf die Harnsäure-Ausscheidung im Urin (allgemeiner Rechengang siehe:III.3.)

Die Berechnung ist für jeden Vergleich mit allen Zahlenwerten aufgeführt (die Benennung lautet: mg Harnsäure/24h).

1. Nachweis der Anwendbarkeit des t-Tests mit Hilfe des F-Tests.

a) Gruppe I (n = 7):

21.1.(12.VT)	22.1.(13.VT)	23.1.(14.VT)	24.1.(15.VT)
511,50	575,00	499,13	241,50
280,13	868,75	561,00	186,30
420,00	437,50	486,75	456,00
415,65	344,25	284,28	283,40
587,50	556,88	504,00	433,50
496,88	532,88	490,88	409,50
650,88	691,88	510,30	589,00
S(x) = 3362,54	3525,14	3336,34	2599,20
$\bar{x} = \frac{S(x)}{n}$: 480,36	503,59	476,62	371,31

21.1.(12.VT)	22.1.(13.VT)
(x- $\bar{x}$)	(x- $\bar{x}$)
(x- $\bar{x}$) ²	(x- $\bar{x}$) ²
31,14	71,41
969,70	5099,39
-200,23	-116,84
40092,05	13651,59
-60,36	-66,09
3643,33	4367,89
-64,71	-159,34
4187,38	25389,24
107,14	53,29
11478,98	2839,82
16,52	29,29
272,91	857,90
170,52	188,29
29077,07	35453,12
S(x- $\bar{x}$) ² = S $_{\bar{x}}$: 89721,42	87658,95
$\frac{S_x}{n-1} = s^2$: 14953,57	14609,83

23.1. (14.VT)		24.1. (15.VT)	
$(x - \bar{x})$	$(x - \bar{x})^2$	$(x - \bar{x})$	$(x - \bar{x})^2$
22,51	506,70	-129,81	16850,64
84,38	7119,98	-185,01	34228,70
10,13	102,62	84,69	7172,40
-192,34	36994,68	-27,91	7728,17
27,38	749,66	62,19	3867,60
14,26	203,35	38,50	1482,25
33,68	<u>1134,34</u>	217,69	<u>47388,94</u>
$S(x - \bar{x})^2 = S_x :$	46811,33		118718,68
$\frac{S_x}{n-1} = s^2 :$	7801,89		19786,45

7.2. (29.VT)	8.2. (30.VT)	9.2. (31.VT)	10.2. (32.VT)
360,25	570,36	478,50	516,38
255,75	291,40	306,00	342,70
428,45	445,75	320,40	358,80
460,65	476,08	470,80	420,48
591,50	553,80	540,00	586,85
487,50	541,73	487,05	534,60
740,60	<u>564,30</u>	<u>523,70</u>	<u>722,40</u>
$S(x) : 3324,70$	3443,42	3226,45	3482,21
$\frac{S(x)}{n} : 474,96$	491,92	460,92	497,46

7.2. (29. VT)		8.2. (30.VT)	
$(x - \bar{x})$	$(x - \bar{x})^2$	$(x - \bar{x})$	$(x - \bar{x})^2$
-114,71	13158,38	78,44	6152,83
-219,21	48053,02	-200,52	40208,27
-46,51	2163,18	-46,17	2131,67
-14,31	204,78	-15,84	250,91
116,54	13581,57	61,54	3787,17
12,54	157,25	49,81	2481,04
265,64	<u>70564,61</u>	72,38	<u>5 238,86</u>
$S(x-\bar{x})^2 = S_x: 147882,79$		60250,75	
$\frac{S_x}{n-1} = s^2: 24647,13$		10041,79	

9.2. (31. VT)		10.2. (32. VT)	
$(x - \bar{x})$	$(x - \bar{x})^2$	$(x - \bar{x})$	$(x - \bar{x})^2$
17,58	309,06	18,92	357,97
-154,76	24000,21	-154,76	23950,66
-140,52	19745,87	-138,66	19226,60
9,88	97,61	-76,98	5925,92
79,08	6253,65	89,39	7990,57
26,13	682,78	37,14	1379,38
162,78	<u>26497,33</u>	224,94	<u>50598,00</u>
$S(x-\bar{x})^2 = S_x: 77586,50$		109429,09	
$\frac{S_x}{n-1} = s^2: 12931,08$		18238,18	

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2} \quad (s_1^2 = \text{die gr\"o\ss}ere \text{ der beiden Varianzen})$$

$$F \ 21.1./7.2. = \frac{24647,13}{14953,57} = 1,65$$

=====

$$F \ 22.1./8.2. = \frac{14609,83}{10041,79} = 1,45$$

=====

$$F_{23.1./9.2.} = \frac{12931,08}{7801,89} = 1,66$$

====

$$F_{24.1./10.2.} = \frac{19786,45}{18238,18} = 1,08$$

====

Zahl der Freiheitsgrade ν für beide Varianzen = $n-1 = 6$.

$F_{Tab.}$ für $\nu_{s_1} = 6$ und $\nu_{s_2} = 6 = 4,28$ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %.

Die errechneten F-Werte sind kleiner als $F_{Tab.}$; eine Varianzengleichheit ist nicht bewiesen. Der t-Test ist also anwendbar.

b) Gruppe II ($n = 6$):

	21.1.(12.VT)	22.1.(13.VT)	23.1.(14.VT)	24.1.(15.VT)
	485,00	430,13	383,50	341,00
	612,00	495,00	354,38	405,38
	457,50	297,00	478,50	356,00
	536,80	485,00	584,38	390,50
	703,00	380,00	357,00	394,45
	652,50	627,00	509,38	515,63
$S(x):$	3446,80	2714,13	2667,14	2402,96
$\bar{x} = \frac{S(x)}{n}:$	574,47	452,36	444,52	400,49

21.1. (12. VT)	
$(x - \bar{x})$	$(x - \bar{x})^2$
-89,47	8004,88
57,53	3309,70
116,97	13681,98
37,67	1419,03
128,53	16519,96
78,03	<u>6088,68</u>
$S(x - \bar{x})^2 = S_x$:	49024,23
$\frac{S_x}{n-1} = s^2$:	9804,85

22.1. (13. VT)	
$(x - \bar{x})$	$(x - \bar{x})^2$
22,23	494,17
42,64	1818,17
155,36	24136,73
32,64	1065,37
-72,36	5235,97
174,64	<u>30499,13</u>
$S(x - \bar{x})^2 = S_x$:	63249,54
$\frac{S_x}{n-1} = s^2$:	12649,91

23.1. (14. VT)	
$(x - \bar{x})$	$(x - \bar{x})^2$
-61,02	3723,44
-90,14	8125,22
33,98	1154,64
139,86	19560,82
-87,52	7659,75
64,86	<u>4206,82</u>
$S(x - \bar{x})^2 = S_x$:	44430,69
$\frac{S_x}{n-1} = s^2$:	8886,14

24.1. (15. VT)	
$(x - \bar{x})$	$(x - \bar{x})^2$
-59,49	3539,06
4,89	23,91
-44,49	1979,36
-9,99	99,80
-6,04	36,48
115,14	<u>13257,22</u>
$S(x - \bar{x})^2 = S_x$:	18935,83
$\frac{S_x}{n-1} = s^2$:	3787,17

7.2. (29. VT)	8.2. (30. VT)	9.2. (31. VT)	10.2. (32. VT)
290,25	446,50	370,50	303,53
319,50	272,03	291,50	281,40
439,73	440,70	446,25	422,47
453,75	333,20	348,45	390,50
277,20	426,00	378,68	396,98
<u>425,33</u>	<u>385,95</u>	<u>499,50</u>	<u>555,45</u>
$S(x)$:	2205,76	2304,38	2350,33
$x = \frac{S(x)}{n}$:	367,63	384,06	391,72

7.2. (29. VT)		8.2. (30. VT)	
$(x - \bar{x})$	$(x - \bar{x})^2$	$(x - \bar{x})$	$(x - \bar{x})^2$
-77,38	5987,66	62,44	3878,95
-48,13	2316,50	-112,03	12550,72
72,10	5198,41	56,64	3208,09
86,12	7416,65	-50,86	2586,74
-90,43	8177,58	41,94	1758,96
57,70	<u>3329,29</u>	1,89	<u>3,72</u>
$S(x-\bar{x})^2 = S_x :$	32426,10		24006,84
$\frac{S_x}{n-1} = s^2 :$	6485,22		4801,37

9.2. (31. VT)		10.2. (32. VT)	
$(x - \bar{x})$	$(x - \bar{x})^2$	$(x - \bar{x})$	$(x - \bar{x})^2$
-18,65	347,82	-88,19	777,48
-97,65	9535,52	-110,32	12170,50
57,10	3260,41	30,76	946,18
-40,70	1656,49	-1,22	1,49
-10,47	109,62	5,26	27,67
110,35	<u>12177,12</u>	163,73	<u>26807,51</u>
$S(x-\bar{x})^2 = S_x :$	27086,99		47730,82
$\frac{S_x}{n-1} = s^2 :$	5417,40		9546,16

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2} \quad (s_1^2 = \text{die gr\"{o}\ss{}ere der beiden Varianzen)$$

$$F_{21.1./7.2.} = \frac{9804,85}{6485,22} = 1,51$$

=====

$$F_{22.1./8.2.} = \frac{12649,91}{4801,37} = 2,63$$

=====

$$F_{23.1./9.2.} = \frac{8886,14}{5417,40} = 1,64$$

$$F_{24.1./10.2.} = \frac{9546,16}{3787,17} = 2,52$$

$F_{\text{Tab.}}$ für $\nu_{s_1} = 5$ und $\nu_{s_2} = 5 = 5,05$ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %.

Die errechneten F-Werte sind kleiner als $F_{\text{Tab.}}$; eine Varianzgleichheit ist nicht bewiesen. Der t-Test ist also anwendbar.

c) Gruppe I: (n = 7) (Dosierung I)

21.1. (I/I) - 22.1. (I/I) - 23.1. (I/I) - 24.1. (I/I)

Gruppe II: (n = 6) (Dosierung II)

21.1. (II/II) - 22.1. (II/II) - 23.1. (II/II) - 24.1. (II/II)

Es können die s^2 -Werte aus den vorangegangenen Berechnungen übernommen werden:

$s^2 = 14953,57 - s^2 = 14609,83 - s^2 = 7801,89 - s^2 = 19786,45$
für Gruppe I.

$s^2 = 9804,85 - s^2 = 12649,91 - s^2 = 8886,14 - s^2 = 3787,17$
für Gruppe II.

$F = \frac{s_1^2}{s_2^2}$ (s_1^2 = die größere der beiden Varianzen)

$$F_{21.1._I/21.1._{II}} = \frac{14953,57}{9804,85} = 1,53$$

$$F_{22.1._I/22.1._{II}} = \frac{14609,83}{12649,91} = 1,15$$

$$F_{23.1._I/23.1._{II}} = \frac{8886,14}{7801,89} = 1,14$$

$$F_{24.1._I/24.1._{II}} = \frac{19786,45}{3787,17} = 5,22$$

$$\nu_{s_1} = 7-1 = 6; \quad \nu_{s_2} = 6-1 = 5$$

$$F_{\text{Tab.}} \text{ für } \nu_{s_1} = 6 \text{ und } \nu_{s_2} = 5 = 4,95.$$

=====

Bis auf $F_{24.1.I} / F_{24.1.II} = 5,22$ sind alle errechneten F kleiner als $F_{\text{Tab.}}$. Für diese Paare ist der t-Test anwendbar.

d) Gruppe I: (n=7) (Dosierung II)

$$7.2.(I/II) - 8.2.(I/II) - 9.2.(I/II) - 10.2.(I/II)$$

Gruppe II: (n=6) (Dosierung I)

$$7.2.(II/I) - 8.2.(II/I) - 9.2.(II/I) - 10.2.(II/I)$$

s^2 für Gruppe I:

$$24647,13 \quad 10041,79 \quad 12931,08 \quad 18238,18$$

s^2 für Gruppe II:

$$648,5,22 \quad 4801,37 \quad 5417,40 \quad 9546,16$$

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2} \quad (s_1^2 = \text{die größere der beiden Varianzen})$$

$$F_{7.2.I / 7.2.II} = \frac{24647,13}{6485,22} = 3,80$$

=====

$$F_{8.2.I / 8.2.II} = \frac{10041,79}{4801,37} = 2,09$$

=====

$$F_{9.2.I / 9.2.II} = \frac{12931,08}{5417,40} = 2,39$$

=====

$$F_{10.2.I / 10.2.II} = \frac{18238,18}{9546,16} = 1,91$$

=====

$$\nu_{s_1} = 6; \quad \nu_{s_2} = 5; \quad F_{\text{Tab.}} = 4,95$$

=====

Alle errechneten F sind kleiner als $F_{\text{Tab.}}$. Der t-Test ist anwendbar.

2. Prüfung der Signifikanz der Allopurinol-Wirkung bei Gruppe I (n = 7)

a) Vergleich der Harnsäure-Ausscheidung vom 21.1. (12.VT) und 7.2. (29.VT)

x_1 : 21.1.	x_2 : 7.2.	$\Delta x = x_1 - x_2$	$\Delta x - \Delta \bar{x}$	$(\Delta x - \Delta \bar{x})^2$
511,50	360,25	151,25	145,84	21269,31
280,13	255,45	24,38	18,97	359,86
420,00	428,45	-8,45	-13,86	192,10
415,65	460,65	-45,00	50,41	2541,17
587,50	591,50	-4,00	-9,41	88,55
496,88	487,50	9,38	3,97	15,76
650,88	740,60	<u>-89,72</u>	<u>-95,13</u>	<u>9049,72</u>
		$S_{\Delta x}$: 37,84	S_x : 33516,46	

$$\Delta \bar{x} = \frac{S_{\Delta x}}{n} = 5,41$$

$$s = \sqrt{\frac{S_x}{n-1}} = \sqrt{\frac{33516,46}{6}} = 74,74$$

$$s_x = \frac{s}{\sqrt{n}} = \frac{74,74}{\sqrt{7}} = 28,25$$

$$t = \frac{\Delta \bar{x}}{s_x} = \frac{5,41}{28,25} = 0,1915$$

Bei $\nu = n-1 = 6$ Freiheitsgraden und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % beträgt $t_{\text{Tab.}} = 2,447$.

$t < t_{\text{Tab.}}$: Der Wirkungsunterschied der beiden Allopurinol-Dosierungen ist nicht signifikant.

b) Vergleich der Harnsäure-Ausscheidungen vom 22.1.(13.VT)
und 8.2. (30.VT)

x_1 : 22.1.	x_2 : 8.2.	$\Delta x = x_1 - x_2$:	$\Delta x - \Delta x$:	$(\Delta x - \Delta x)^2$
575,00	570,36	4,64	-7,03	49,42
386,75	291,40	95,35	83,68	7002,34
437,50	445,75	-8,25	-19,92	396,81
344,25	476,08	-131,83	-143,50	20592,25
556,88	553,80	3,08	-8,59	73,79
532,88	541,73	-8,85	-20,52	421,07
691,88	564,30	<u>127,58</u>	115,91	<u>13435,13</u>
		$\sum \Delta x$: 81,72	$S_{\Delta x}$:	41970,81

$$\Delta \bar{x} = \frac{\sum \Delta x}{n} = 11,67$$

$$s = \sqrt{\frac{S_{\Delta x}}{n-1}} = \sqrt{\frac{41970,81}{6}} = \underline{\underline{83,63}}$$

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} = \frac{83,63}{\sqrt{7}} = 31,61$$

$$t = \frac{\Delta \bar{x}}{s_{\bar{x}}} = \frac{11,67}{31,61} = \underline{\underline{0,3692}}$$

$$t_{\text{Tab.5\%}} = \underline{\underline{2,447}}$$

$t < t_{\text{Tab.}}$: Der Wirkungsunterschied der beiden Allopurinol-Dosierungen ist nicht signifikant.

c) Vergleich der Harnsäure-Ausscheidung vom 23.1.(14.VT)
und 9.2.(31.VT)

$$x_1: 23.1. \quad x_2: 9.2. \quad \Delta x = x_1 - x_2: \quad \Delta x - \Delta x: \quad (\Delta x - \Delta x)^2:$$

499,13	478,50	20,63	4,93	24,30
561,00	306,00	255,00	239,30	57264,49
486,75	320,40	166,35	150,65	22695,42
284,28	470,80	-186,52	-202,22	40892,93
504,00	540,00	-36,00	-51,70	2672,89
490,88	487,05	3,83	-11,87	140,89
510,30	623,70	<u>-113,40</u>	<u>-129,10</u>	<u>16666,81</u>

$$S\Delta x: 109,89$$

$$S_x: 140357,73$$

$$\Delta \bar{x} = \frac{S\Delta x}{n} = 15,70$$

$$s = \sqrt{\frac{S_x}{n-1}} = \sqrt{\frac{140357,73}{6}} = 152,95$$

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} = \frac{152,95}{\sqrt{7}} = 57,81$$

$$t = \frac{\Delta \bar{x}}{s_{\bar{x}}} = \frac{15,70}{57,81} = 0,2716 \quad t_{\text{Tab.5\%}} = 2,447$$

$t < t_{\text{Tab.}}$: Der Wirkungsunterschied der beiden Allopurinol-Dosierungen ist nicht signifikant.

d) Vergleich der Harnsäureausscheidungen vom 24.1.(15.VT)
und 10.2. (32.VT)

x_1 : 24.1.	x_2 : 10.2.	$\Delta x = x_1 - x_2$	$\Delta x - \Delta x$	$(\Delta x - \Delta x)^2$
241,50	516,38	-274,88	-148,74	22123,59
186,30	342,70	-156,40	-30,26	915,67
456,00	358,80	97,20	223,34	49880,76
283,40	420,48	-137,08	-10,94	119,68
433,50	586,85	-153,35	-27,21	740,38
409,50	534,60	-125,10	1,04	1,08
589,00	722,40	<u>-133,50</u>	<u>-7,26</u>	<u>52,71</u>
		$S\Delta x$: -883,01	S_x : 73833,86	

$$\Delta x = \frac{S\Delta x}{n} = -126,14$$

$$s = \sqrt{\frac{S_x}{n-1}} = \sqrt{\frac{73833,86}{6}} = 110,93$$

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} = \frac{110,93}{\sqrt{7}} = 41,93$$

$$t = \frac{\Delta \bar{x}}{s_{\bar{x}}} = \frac{-126,14}{41,93} = -3,0083 \quad t_{\text{Tab.5\%}} = 2,447$$

$$t_{\text{Tab.1\%}} = 3,707$$

$t > t_{\text{Tab.5\%}}$: Der Wirkungsunterschied ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % signifikant.

$t < t_{\text{Tab.1\%}}$: Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % ist keine Signifikanz nachweisbar.

3. Prüfung der Signifikanz der Allopurinol-Wirkung bei Gruppe II (n = 6)

a) Vergleich der Harnsäure-Ausscheidung vom 21.1.(12.VT) und 7.2. (29.VT)

x_1 : 21.1.	x_2 : 7.2.	$\Delta x = x_1 - x_2$	Δx	$(\Delta x - \bar{\Delta x})^2$
485,00	290,25	194,75	-12,09	146,17
612,00	319,40	292,50	85,66	7337,64
457,50	439,73	17,77	-189,07	35747,46
536,80	453,75	83,05	-123,79	15323,96
703,00	277,20	425,80	218,96	47943,48
652,50	425,33	<u>227,17</u>	20,33	<u>413,30</u>
		$S\Delta x$: 1241,04	S_x : 106912,01	

$$\bar{\Delta x} = \frac{S\Delta x}{n} = 206,84$$

$$s = \sqrt{\frac{S_x}{n-1}} = \sqrt{\frac{106912,01}{5}} = 146,23$$

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} = \frac{146,23}{\sqrt{6}} = 59,70$$

$$t = \frac{\bar{\Delta x}}{s_{\bar{x}}} = \frac{206,84}{59,70} = 3,4647 \quad \nu = 6-1 = 5$$

$t_{\text{Tab.}}$ für $\nu = 5$ bei 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit = 2,571.

$t_{\text{Tab.}}$ für $\nu = 5$ bei 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit = 4,032.

$t > t_{\text{Tab.5\%}}$: Der Wirkungsunterschied ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % signifikant.

$t < t_{\text{Tab.1\%}}$: Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % ist keine Signifikanz nachzuweisen.

b) Vergleich der Harnsäureausscheidung vom 22.1.(13.VT)
und 8.2. (30.VT)

x_1 : 22.1.	x_2 : 8.2.	$\Delta x = x_1 - x_2$	$\Delta x - \bar{\Delta x}$	$(\Delta x - \bar{\Delta x})^2$
430,13	446,50	-16,37	-84,66	7167,32
495,00	272,03	222,97	154,68	23925,90
297,00	440,70	-143,70	-211,99	44539,76
485,00	333,20	151,80	83,51	6973,92
380,00	426,00	-46,00	-114,29	13062,20
627,00	385,95	<u>241,04</u>	<u>172,76</u>	<u>29846,02</u>
		$S\Delta x$: 409,75	S_x : 125915,11	

$$\bar{\Delta x} = \frac{S\Delta x}{n} = 68,29$$

$$s = \sqrt{\frac{S_x}{n-1}} = \sqrt{\frac{125915,11}{5}} = 158,69$$

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} = \frac{158,69}{\sqrt{6}} = 64,78$$

$$t = \frac{\bar{\Delta x}}{s_{\bar{x}}} = \frac{68,29}{64,78} = 1,0542$$

$$t_{\text{Tab.}} \text{ für } \nu = 5 \text{ bei } 5\% = 2,571$$

$t < t_{\text{Tab.}}$: Es ist keine Signifikanz des Wirkungsunterschiedes beider Dosierungen nachweisbar.

c) Vergleich der Harnsäureausscheidung vom 23.1.(14.VT)
und 9.2. (31.VT)

x_1 : 23.1.	x_2 : 9.2.	$\Delta x = x_1 - x_2$:	$\Delta x - \Delta x$:	$(\Delta x - \Delta x)^2$:
383,50	370,50	13,00	-42,38	1796,04
354,38	291,50	62,88	7,50	56,25
478,50	446,25	32,25	-23,13	535,00
584,38	348,45	235,93	180,55	32598,30
357,00	378,68	-21,68	-77,06	5938,24
509,38	499,50	<u>9,28</u>	45,50	<u>2070,25</u>
		$s_{\Delta x}$: 332,26	S_x :	43049,49

$$\Delta x = \frac{S_{\Delta x}}{n} = 55,38$$

$$s = \sqrt{\frac{S_x}{n-1}} = \sqrt{\frac{43049,49}{5}} = 92,78$$

$$s_x = \frac{s}{\sqrt{n}} = 37,88$$

$$t = \frac{\Delta \bar{x}}{s_x} = \frac{55,38}{37,88} = 1,4620$$

$$t_{Tab.} \text{ für } \gamma = 5 \text{ bei } 5 \% = 2,571$$

$t < t_{Tab.}$: Es ist keine Signifikanz des Wirkungsunterschiedes beider Dosierungen nachweisbar.

d) Vergleich der Harnsäureausscheidung vom 24.1. (15.VT)
und 10.2. (32. VT)

x_1 : 24.1.	x_2 : 10.2.	$\Delta x = x_1 - x_2$:	$\Delta x - \bar{\Delta x}$:	$(\Delta x - \bar{\Delta x})^2$:
341,00	303,53	37,47	28,70	823,69
405,38	281,40	123,98	115,21	13273,34
356,00	422,47	-66,47	-75,24	5661,06
390,50	390,50	0,00	-8,77	76,91
394,45	396,98	-2,53	-11,30	127,69
515,63	555,45	<u>-39,82</u>	-48,59	<u>2360,99</u>
		$S\Delta x$: 52,63		S_x : 22323,68

$$\bar{\Delta x} = \frac{S\Delta x}{n} = 8,77$$

$$s = \sqrt{\frac{S_x}{n-1}} = \sqrt{\frac{22323,68}{5}} = 66,82$$

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} = \frac{66,82}{\sqrt{6}} = 27,28$$

$$t = \frac{\bar{\Delta x}}{s_{\bar{x}}} = \frac{8,77}{27,28} = 0,3215 \quad t_{\text{Tab.}} = 2,571$$

$t < t_{\text{Tab.}}$: Es ist keine Signifikanz des Wirkungsunterschiedes beider Dosierungen nachweisbar.

4. Vergleich der Harnsäureausscheidungen von Gruppe I

($n_I = 7$, Dosierung I) und Gruppe II ($n_{II} = 6$,
Dosierung II)

$S(x_I - \bar{x}_I)^2$ und $S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2$ sind identisch mit S_x von
Gruppe I bzw. Gruppe II.

Diese Werte können aus der Berechnung von F übernommen
werden.

a) Vergleich der Harnsäureausscheidung von Gruppe I
und Gruppe II vom 21.1. (12. Versuchstag)

$$S(x_I - \bar{x}_I)^2 = 89721,42 \quad x_I = 480,36$$

=====

$$S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2 = 49024,23 \quad x_{II} = 574,47$$

=====

$$s = \sqrt{\frac{S(x_I - \bar{x}_I)^2 + S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2}{n_I + n_{II} - 2}} = \sqrt{\frac{89721,42 + 49024,23}{7 + 6 - 2}} = 112,31$$

=====

$$\nu = n_I + n_{II} - 2 = 11$$

$$t = \frac{\bar{x}_I - \bar{x}_{II}}{s} \cdot \sqrt{\frac{n_I \cdot n_{II}}{n_I + n_{II}}} = \frac{480,36 - 574,47}{112,31} \cdot \sqrt{\frac{7 \cdot 6}{7+6}} = -1,5062$$

=====

$t_{Tab.}$ für $\nu = 11$ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit
von 5 % = 2,201.
=====

$t < t_{Tab.}$: Der Wirkungsunterschied der beiden Allopurinol-
Dosierungen ist nicht signifikant.

- b) Vergleich der Harnsäureausscheidung von Gruppe I und Gruppe II vom 22.1. (13. Versuchstag)

$$S(x_I - \bar{x}_I)^2 = \frac{87658,95}{\text{=====}} \quad x_I = 503,59$$

$$S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2 = \frac{63249,54}{\text{=====}} \quad x_{II} = 452,36$$

$$s = \sqrt{\frac{S(x_I - \bar{x}_I)^2 + S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2}{n_I + n_{II} - 2}} = \sqrt{\frac{87658,95 + 63249,54}{7 + 6 - 2}} = \frac{117,13}{\text{=====}}$$

$$\nu = n_I + n_{II} - 2 = 11$$

$$t = \frac{\bar{x}_I - \bar{x}_{II}}{s} \cdot \sqrt{\frac{n_I \cdot n_{II}}{n_I + n_{II}}} = \frac{503,59 - 452,36}{117,13} \cdot \sqrt{\frac{7 \cdot 6}{7 + 6}} = \frac{0,7862}{\text{=====}}$$

$$t_{\text{Tab.}} = 2,201$$

$t < t_{\text{Tab.}}$: Der Wirkungsunterschied der beiden Allopurinol-Dosierungen ist nicht signifikant.

- c) Vergleich der Harnsäureausscheidung von Gruppe I und Gruppe II vom 23.1. (14. Versuchstag)

$$S(x_I - \bar{x}_I)^2 = \frac{46811,33}{\text{=====}} \quad x_I = 476,62$$

$$S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2 = \frac{4430,69}{\text{=====}} \quad x_{II} = 444,52$$

$$s = \sqrt{\frac{S(x_I - \bar{x}_I)^2 + S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2}{n_I + n_{II} - 2}} = \sqrt{\frac{46811,33 + 4430,69}{7 + 6 - 2}} = \frac{91,08}{\text{=====}}$$

$$\nu = n_I + n_{II} - 2 = 11$$

$$t = \frac{\bar{x}_I - \bar{x}_{II}}{s} \cdot \sqrt{\frac{n_I \cdot n_{II}}{n_I + n_{II}}} = \frac{476,62 - 444,52}{91,08} \cdot \sqrt{\frac{7 \cdot 6}{7 + 6}} = \frac{0,6335}{\text{=====}}$$

$$t_{\text{Tab.}} = 2,201$$

$t < t_{\text{Tab.}}$: Der Wirkungsunterschied der beiden Allopurinol-Dosierungen ist nicht signifikant.

- d) Vergleich der Harnsäure-Ausscheidung von Gruppe I und Gruppe II vom 24.1. (15. Versuchstag)

Da im F-Test eine Varianzenungleichheit bewiesen wurde, ist hier der t-Test nicht anwendbar, d.h., die Varianz zwischen den Gruppen ist signifikant größer als innerhalb der Gruppen. Die Gruppen können (a.d.Tag) nicht verglichen werden.

5. Vergleich der Harnsäureausscheidung von Gruppe I ($n_I = 7$, Dosierung II) und Gruppe II ($n_{II} = 6$, Dosierung I)

$s(x_I - \bar{x}_I)^2$ und $S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2$ sind identisch mit S_x von Gruppe I bzw. Gruppe II. Diese Werte können aus der Berechnung von F übernommen werden.

- a) Vergleich der Harnsäureausscheidung von Gruppe I und Gruppe II vom 7.2. (29. VT)

$$S(x_I - \bar{x}_I)^2 = 147882,79 \quad x_I = 474,96$$

$$S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2 = 32426,10 \quad x_{II} = 367,63$$

$$s = \sqrt{\frac{S(x_I - \bar{x}_I)^2 + S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2}{n_I + n_{II} - 2}} = \sqrt{\frac{147882,79 + 32426,10}{7 + 6 - 2}} = 128,03$$

$$\nu = n_I + n_{II} - 2 = 11$$

$$t = \frac{\bar{x}_I - \bar{x}_{II}}{s} \cdot \sqrt{\frac{n_I \cdot n_{II}}{n_I + n_{II}}} = \frac{474,96 - 367,63}{128,03} \cdot \sqrt{\frac{7 \cdot 6}{7 + 6}} = 1,5068$$

$$t_{\text{Tab.}} = 2,201$$

$t < t_{\text{Tab.}}$: Der Wirkungsunterschied der beiden Allopurinol-Dosierungen ist nicht signifikant.

- b) Vergleich der Harnsäureausscheidung von Gruppe I und Gruppe II vom 8.2. (30. Versuchstag)

$$S(x_I - \bar{x}_I)^2 = 60250,75 \quad x_I = 491,92$$

$$S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2 = 24006,84 \quad x_{II} = 384,06$$

$$s = \sqrt{\frac{S(x_I - \bar{x}_I)^2 + S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2}{n_I + n_{II} - 2}} = \sqrt{\frac{60250,75 + 24006,84}{7 + 6 - 2}} = 87,52$$

$$\nu = n_I + n_{II} - 2 = 11$$

$$t = \frac{\bar{x}_I - \bar{x}_{II}}{s} \cdot \sqrt{\frac{n_I \cdot n_{II}}{n_I + n_{II}}} = \frac{491,92 - 384,06}{87,52} \cdot \sqrt{\frac{7 \cdot 6}{7 + 6}} = 2,2152$$

$$t_{\text{Tab.5\%}} = 3,106$$

$t > t_{\text{Tab.5\%}}$: Der Wirkungsunterschied ist bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % signifikant.

$t < t_{\text{Tab.1\%}}$: Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % ist keine Signifikanz nachweisbar.

- c) Vergleich der Harnsäure-Ausscheidung von Gruppe I und Gruppe II vom 9.2. (31. Versuchstag)

$$S(x_I - \bar{x}_I)^2 = 77586,50 \quad x_I = 460,92$$

$$S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2 = 27086,99 \quad x_{II} = 389,15$$

$$s = \sqrt{\frac{S(x_I - \bar{x}_I)^2 + S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2}{n_I + n_{II} - 2}} = \sqrt{\frac{77586,50 + 27086,99}{7 + 6 - 2}} = 97,55$$

$$t = \frac{\bar{x}_I - \bar{x}_{II}}{s} \cdot \sqrt{\frac{n_I \cdot n_{II}}{n_I + n_{II}}} = \frac{460,92 - 389,15}{97,55} \cdot \sqrt{\frac{7 \cdot 6}{7+6}} = 1,3224$$

$$t_{\text{Tab.5\%}} = 2,201$$

$t < t_{\text{Tab.}}$: Der Wirkungsunterschied der beiden Allopurinol-Dosierungen ist nicht signifikant.

d) Vergleich der Harnsäureausscheidung von Gruppe I und Gruppe II vom 10.2. (32. Versuchstag)

$$S(x_I - \bar{x}_I)^2 = 109429,09 \quad x_I = 497,49$$

$$S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2 = 47730,82 \quad x_{II} = 391,72$$

$$s = \sqrt{\frac{S(x_I - \bar{x}_I)^2 + S(x_{II} - \bar{x}_{II})^2}{n_I + n_{II} - 2}} = \sqrt{\frac{109429,09 + 47730,82}{7 + 6 - 2}} = 119,53$$

$$\nu = n_I + n_{II} - 2 = 11$$

$$t = \frac{\bar{x}_I - \bar{x}_{II}}{s} \cdot \sqrt{\frac{n_I \cdot n_{II}}{n_I + n_{II}}} = \frac{497,49 - 391,72}{119,53} \cdot \sqrt{\frac{7 \cdot 6}{7+6}} = 1,5905$$

$$t_{\text{Tab.5\%}} = 2,201$$

$t < t_{\text{Tab.}}$: Der Wirkungsunterschied der beiden Allopurinol-Dosierungen ist nicht signifikant.

(Tabellarische Werte von t und F sowie der Rechengang nach FRANKE, H. 1969 (11) und CAVALLI-SFORZA, L. 1969 (5)).

V. Auswertung der Ergebnisse der Signifikanzberechnung

1. Ergebnis der Signifikanzberechnung für die einzelnen Gruppen.

Der Durchschnittswert für den Prüfquotienten t aus den 4 Vergleichspaaren beträgt in Gruppe I 0,9602, und in Gruppe II 1,5756.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% beträgt der tabellarische t -Wert für Gruppe I ($v=6$) 2,447 und für Gruppe II ($v=5$) 2,571.

Sowohl in Gruppe I als auch in Gruppe II ist der tabellarische Wert von t größer als der errechnete Wert von t . Dies bedeutet, daß für einen Wirkungsunterschied der beiden Allopurinol-Dosierungen (3 x 100 mg Allopurinol über den Tag verteilt, morgens, mittags und abends, bzw. 3 x 100 mg Allopurinol morgens auf einmal) keine Signifikanz nachweisbar ist.

2. Ergebnis der Signifikanzberechnung für den Vergleich beider Gruppen.

Der Durchschnittswert des Prüfquotienten t der 3 Vergleichspaare (am 24.1. sind die beiden Gruppen nicht vergleichbar) im Vergleich von Gruppe I mit der Dosierung I und Gruppe II mit der Dosierung II beträgt 0,9753. Der t -Wert im Vergleich (4 Meßpaare) von Gruppe I mit der Dosierung II und Gruppe II mit der Dosierung I beträgt 1,6587.

Der tabellarische t -Wert für $v = 11$ (Irrtumswahrscheinlichkeit 5% beträgt 2,201.

Auch im Vergleich beider Gruppen ist der Wirkungsunterschied der beiden Allopurinol-Dosierungen nicht signifikant, da der rechnerische t -Wert kleiner ist als der tabellarische.

D. DISKUSSION

I. Vorbemerkung

Als Harnsäurebestimmungs-Methode verwendeten wir das Verfahren nach PRAETORIUS und POULSEN (1953) (32) in der Modifikation von ZÖLLNER (1963) (47).

Diese enzymatische Methode verwendeten alle Gruppen aus dem Arbeitskreis ZÖLLNER.

Die Genauigkeit und Zuverlässigkeit des Meßverfahrens ist in allen entsprechenden Arbeiten nachgewiesen; nähere Erläuterungen und Vergleiche mit anderen Methoden dürften sich daher erübrigen.

Zum Versuchsziel sind Vergleiche unmöglich, da gleichartige Versuche in der Literatur fehlen.

Auf die neuartige Diät wird im Verlaufe der Diskussion besonders eingegangen.

II. Kreatinin-Clearance

$$\frac{U_{Kr}}{P_{Kr}} \times \text{HZV} = C_{Kr} \quad (\text{ml/min})$$

U_{Kr} = Konzentration von Kreatinin im Urin.

P_{Kr} = Konzentration von Kreatinin im Plasma.

Für unsere Versuchspersonen haben wir folgende glomeruläre Filtrationsraten ($\text{GFR} = C_{Kr}$) ermittelt (Mittelwerte aus den 16 Einzelwerten von 16 Blutentnahmetagen):

Versuchsperson Nr.	1 ♀	2 ♂	3 ♀	4 ♀	5 ♀	6 ♂	7 ♀
C_{Kr} (=GFR(ml/min))	124,2	123,8	113,6	116,3	111,9	132,0	92,8
Versuchsperson Nr.	8 ♂	9 ♂	10 ♂	11 ♂	12 ♂	13 ♂	
C_{Kr} (=GFR(ml/min))	112,0	106,5	126,4	140,4	97,9	116,9	

Tabelle XI: Mittlere Kreatinin-Clearance der einzelnen Versuchspersonen beider Gruppen für die gesamte Versuchsdauer.

Der Normalbereich der Kreatinin-Clearance lautet:

für Männer 120 ± 25 ml

für Frauen 110 ± 25 ml

Alle Clearance-Werte unserer Versuchspersonen liegen also im Normbereich.

III. Harnsäureausscheidung unter 4 g RNS-Belastung bei verschiedenen Autoren im Vergleich zur Harnsäureausscheidung in unserem Versuch bei 3 g RNS-Belastung.

Es stehen uns zum Vergleich nur Arbeiten mit 4 g RNS-Belastung und verschiedenen Diätformen zur Verfügung. Ein Vergleich der Größenordnungen, in denen sich die Harnsäureausscheidung abspielt, ist jedoch trotzdem möglich.

Diätform	Arbeitsgruppe	Zahl der Versuchspersonen	$H_{sr}(\bar{x})$ (mg/24h)
"low-purine-foods"	NUGENT (28) (1959)	5	876,8
purinarne Standarddiät	SEEGMILLER (37) (1962)	6	987,9
Formeldiät	WASLIEN et al (42) (1968)	5	938,8
purinarne Standarddiät	GRÖBNER (18) (1970)	5	839,2
	Mittelwert (n = 4)		910,5
modifizierte Standard-Diät	eigene Ergebnisse	13	1012,0

Tabelle XII

Tabelle XII: Vergleich der Harnsäure-Ausscheidung vorwiegend männlicher Versuchspersonen bei verschiedenen Autoren unter 4 g RNS-Belastung mit der Harnsäureausscheidung in unserem gesamten Kollektiv bei 3 g RNS-Belastung.

Die Harnsäureausscheidung unserer Versuchspersonen liegt (unter 3 g RNS-Belastung und modifizierter Standard-Diät) etwa 11% höher als bei den Vergleichsgruppen .

IV. Vergleich der Allopurinol-Wirkung auf die Harnsäure-Ausscheidung im Urin mit den Angaben anderer Gruppen.

Angaben über die Harnsäureausscheidung im Urin unter Allopurinol werden von R.A. Chalmers et al (1968) (6) und A. GAMP et al (1966) (12) gemacht.

Ein genauer Vergleich ist nicht möglich, da beide Arbeiten von Gichtpatienten-Kollektiven ausgehen und mit 600 mg Allopurinol/die, bzw. 200 - 400 mg Allopurinol/die behandelten.

CHALMERS et al geben unter 600 mg Allopurinol ein durchschnittliches Absinken der Harnsäureausscheidung im Urin um 54% an.

In unserem Kollektiv gesunder Versuchspersonen beobachteten wir eine Abnahme der Harnsäureausscheidung um durchschnittlich 65% unter 300 mg Allopurinol pro die.

GAMP et al geben lediglich an, in 15 von 18 Fällen eine Abnahme der Harnsäureausscheidung und 3 Fällen keine Änderung bzw. eine geringe Zunahme beobachtet zu haben.

In unserem Kollektiv zeigen alle 13 Versuchspersonen eine Abnahme der Harnsäureausscheidung im Urin unter Allopurinolgaben.

V. Wirkung von Allopurinol auf die Konzentration
der Harnsäure im Urin

Vergleicht man den Verlauf der mittleren Harnsäureausscheidung (Abbildung III) und der mittleren Urin-Volumina (Abbildung VI) miteinander, so fällt auf, daß die Harnsäureausscheidung unter Allopurinol abnimmt, die Urin-Volumina aber während des gesamten Versuches um einen konstanten Mittelwert schwanken und keine Beeinflussung durch die Allopurinol-Gaben erkennen lassen.

Eine Abnahme der Harnsäureausscheidung bei gleichbleibendem Urin-Volumen bedeutet eine Abnahme der Harnsäurekonzentration im Urin.

Die Wirkung des Allopurinol auf die Harnsäurekonzentration im Urin entspricht also einer Wirkung auf die Harnsäureausscheidung.

Das Verhalten der täglichen Mittelwerte der Urin-Volumina in ml pro 24 Stunden in beiden Versuchsgruppen während des gesamten Versuchsablaufes geht aus Abbildung VI hervor.

Allopurinol, $< 1 \times 300 \text{ mg} >$
 Diät + RNS-Hefe $[3 \text{ g/die}]$
 $[t/24h]$

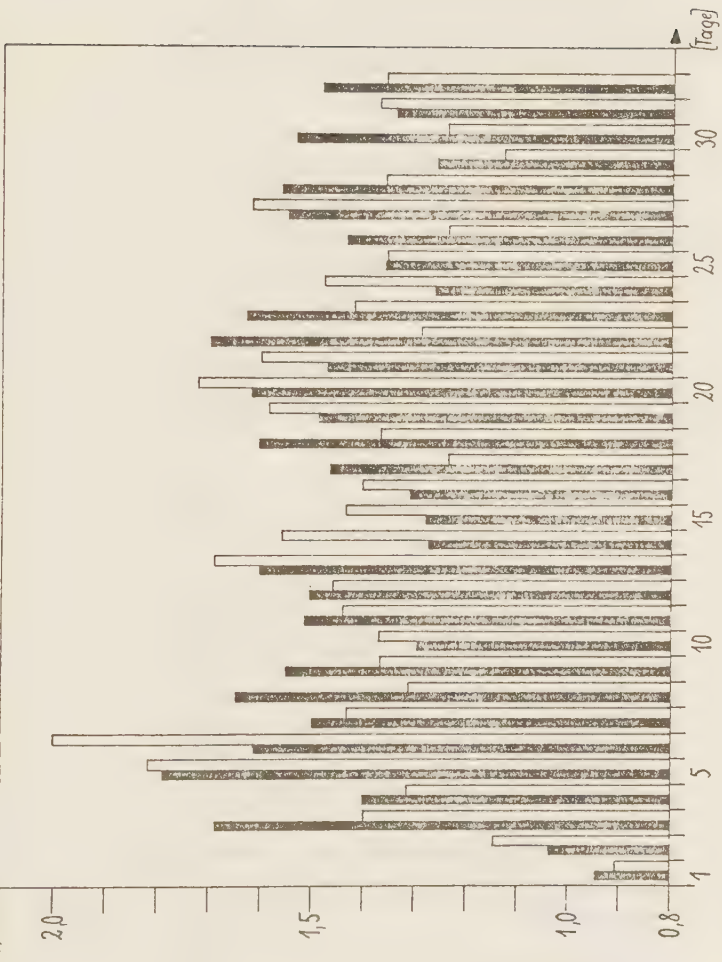


Abbildung VI Urinvolumina (l/24h), Mittelwerte, schwarze Säulen: Gruppe I (n=7), weiße Säulen: Gruppe II (n=6)

VI. Bemerkungen zur verwendeten Diät

Wir konnten in anderen Arbeiten keine Angaben über Geschmack und Verträglichkeit der verwendeten Speisen finden.

Vergleichende Betrachtungen sind uns daher nicht möglich.

Uns war allerdings bekannt, daß bei früheren Arbeiten des Arbeitskreises ZÖLLNER mit den bisher üblichen Formel- und Standard-Diäten Schwierigkeiten hinsichtlich des Durchhaltevermögens der Versuchspersonen aufgetreten waren.

Entsprechend den bisher angewandten Formel-Diäten war unser "Müsli" (siehe B. III. 2.) zusammengesetzt, durch das wir die Kalorienzufuhr regelten.

Diese konventionelle Formeldiät wurde dennoch von der Mehrzahl unserer Versuchspersonen als schmackhaft empfunden.

Sie gaben jedoch zu, sie hätten den Versuch bei alleiniger Gabe der Formeldiäten mit größter Wahrscheinlichkeit nicht konsequent durchgehalten.

Aufgrund ihres hohen Kaloriengehaltes stellte die Formeldiät zwar den Hauptanteil der Kalorienzufuhr dar, trat aber optisch und volumenmäßig gegenüber der industriellen Fertignahrung in den Hintergrund.

Die kalorienarme HIPPIE-Diät wirkte also als Hauptnahrung und die kalorienreiche Formeldiät als Ergänzungsnahrung.

Wie abwechslungsreich wir auf dieser Grundlage das Essen gestalten konnten, ist aus unserem Versuchs-Wochenspeiseplan zu ersehen.

Besonders purin-N-reiche Speisen, wie Wild- und Geflügelpasteten wurden vermieden. Steht bei einem Versuch der konstante Kaloriengehalt gegenüber dem Purin-Gehalt im Vordergrund, können sie aber sehr wohl verwendet werden.

Aus unseren Versuchsergebnissen ist zu ersehen, daß die Diät für Versuchszwecke ausreichend konstant zusammengesetzt ist. Die Angaben auf den Packungen sind verlässlich.

Unsere Berechnung des Purin-N-Gehaltes aus den Angaben zur Frischfleischeinwaage mit Hilfe einer Ernährungstabelle hat sich bewährt. Leider erreichten uns die genaueren Angaben von der Firma HIPPI über die bestimmten Werte nicht mehr vor Versuchsbeginn.

Als besonders geglückt wurde die Verpackung in Dosen mit Elektroboden empfunden. Das Essen konnte nach dem Öffnen und Erwärmen direkt aus der Dose gegessen werden; so konnten unsere Versuchspersonen ihre Mahlzeiten nach Vorschrift zu sich nehmen und ihrem Studium ungehindert nachgehen. Wie bereits unter B. III. 2. beschrieben, wurde das "Müsli" gebrauchsfertig in gewachsenen Milchtüten ausgegeben.

Eine einförmige Diät wäre bei einem Versuch von 32 Tagen, wie wir ihn durchführten, wahrscheinlich un~~er~~träglich gewesen.

Es zeigte sich allerdings, daß es mit einer schmackhaften Kost verhältnismäßig einfach war, eine größere Anzahl williger Versuchspersonen zu finden.

Wir konnten aus 23 Freiwilligen die 14 Personen auswählen, die uns am geeignetsten erschienen. 13 Versuchspersonen hielten schließlich über die gesamte Versuchsdauer durch.

Bei den in Tabelle XII aufgeführten Arbeiten wurde mit 5 bzw. 6 Personen gearbeitet.

Der mittlere Fehler $s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$ beträgt

z.B. bei $n = 13$ (Personen):

$$\frac{s}{3,60},$$

bei $n = 5$ (Personen):

$$\frac{s}{2,24}.$$

$s_{\bar{x}}$ für 5 Personen ist also deutlich größer als

$s_{\bar{x}}$ für 13 Personen.

Entsprechend ist also die Genauigkeit des Versuchsergebnisses unter gleichen Bedingungen für eine höhere Probandenzahl größer als für eine niedrige. Da nun s bei 13 Versuchspersonen bereits kleiner ist als bei 5 Versuchspersonen, erhöht sich die Aussagekraft des Versuchs mit der größeren Probandenzahl weiter.

Für eine Signifikanz von $\geq 95\%$ muß der Prüfquotient t bei 13 Versuchspersonen $\geq 3,055$, bei 5 Versuchspersonen dagegen $\geq 4,604$ sein.

Bei 13 Personen ist

$$t = \frac{\bar{x}}{s_{\bar{x}}}$$

bei gleichen Bedingungen größer als bei 5 Personen.

Die Signifikanz ist demnach mit größerer Probandenzahl leichter zu erreichen, da das erforderliche t in diesem Falle sogar kleiner ist.

Nach Meinung unserer Versuchspersonen wäre auch ein längerer Versuch möglich gewesen. Mit einer schlechteren Kost hätten sie aber auch 32 Tage nur schwerlich durchgestanden, denn während eine einförmige, geschmacklose Diät nach kurzer Zeit belastend wird, hat man sich bei guter Kost an einen geregelten Tagesablauf rasch gewöhnt.

Es ist noch zu bemerken, daß eine derartige Ernährung bisher nicht möglich war, da eine so konstante Kost wie die Diabetiker-Diät von HIPPO bisher nicht verfügbar war.

VII. Durchführung der Eichung

1. Vergleich gemessener Extinktionswerte mit errechneten bei bekannten Plasma-Harnsäurekonzentrationen

Im Standard-Serum SERONORM[®] liegt bei sachgemäßer Zubereitung eine Harnsäurekonzentration von 6,3 mg % vor. Davon ausgehend stellten wir folgende Verdünnungsreihe her:

	Harnsäurekonzentration in mg %	benötigtes SERONORM in ml	benötigtes aqua dest. in ml
1)	6,3	3,15	0,00
2)	5,0	2,50	0,65
3)	4,5	2,25	0,90
4)	4,0	2,00	1,15
5)	3,5	1,75	1,40
6)	3,0	1,50	1,65
7)	2,0	1,00	2,15

Wie unter B. V. II.) für die Kontrollmessung mit SERONORM angegeben, gingen wir mit allen Proben von 1) bis 7) vor.

Allerdings verwendeten wir die Uricase in der Verdünnung 1 : 100.

Es handelt sich um die Charge Lot A 16 A 91134031700 Y.

Bei 293 nm ergaben sich folgende Extinktionswerte:

Proben: I. Eichreihe	II. Eichreihe
1) 0,083 (0,087)	0,088 (0,086)
2) 0,065 (0,060)	0,054 (0,058)
3) 0,050 (0,045)	0,050 (0,051)
4) 0,036 (0,033)	0,036 (0,036)
5) 0,008 (0,009)	0,007 (0,007)
6) 0,005 (0,003)	0,001 (0,002)
7) ---	---
Eigenextinktion der Uricase: 0,042	Eigenextinktion der Uricase: 0,039

Da die Uricase-Eigenextinktion ungewöhnlich hoch lag und für Probe 7 keine Extinktion mehr abgelesen werden konnte, führten wir eine zweite Eichung mit einer Uricase-Verdünnung von 1 : 200 durch.

Es ergaben sich folgende Extinktionswerte:

$$\Delta E_{293 \text{ nm}} :$$

Proben: III. Eichreihe	Proben: IV. Eichreihe
1) 0,089 (0,090)	0,090 (0,090)
2) 0,068 (0,068)	0,077 (0,075)
3) 0,068 (0,066)	0,065 (0,067)
4) 0,053 (0,053)	0,055 (0,054)
5) 0,043 (0,044)	0,044 (0,045)
6) 0,033 (0,034)	0,033 (0,033)
7) 0,019 (0,019)	0,018 (0,020)
Eigenextinktion der Uricase: 0,018	Eigenextinktion der Uricase: 0,016

Die Mittelwerte der I. und II., sowie der III. und IV. Reihe sind zum Vergleich mit den errechneten Extinktionen in Abb. E.I aufgetragen.

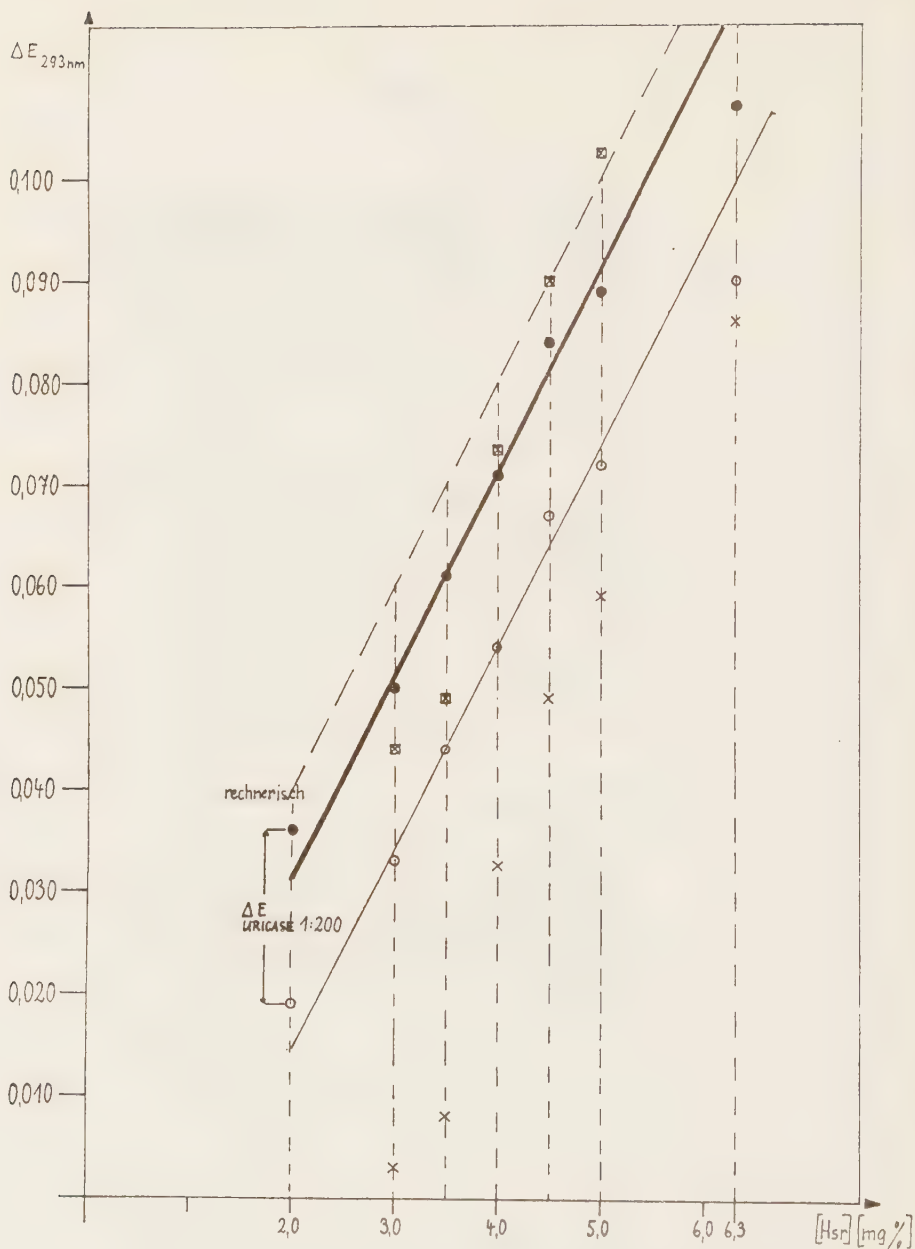


Abbildung EI Extinktionswerte bei bekannter Harnsäurekonzentration im Vergleich mit errechneten Werten ($x = 1:100$, $\square = 1:100 + \Delta E_{URICASE}$, $\circ = 1:200$, $\bullet = 1:200 + \Delta E_{URICASE}$)

2. Die Reaktionsgeschwindigkeit (Harnsäure ~~→~~
Allantoin) unter Uricase-Einwirkung

Wir arbeiteten bei einer bekannten Harnsäure-plasma-Konzentration von 6,3 mg % (SERONORM[®]).

Unter Uricase-Einwirkung nimmt die Konzentration der Harnsäure bis zum Ende der Reaktion auf Null ab; entsprechend wächst die Extinktionsdifferenz zur Küvette ohne Uricase-Zusatz an.

Wir maßen diese Extinktionsdifferenz in Minuten-Abständen, bis keine Zunahme mehr zu erkennen war.

Es ergab sich bei 293 nm folgender Ablauf:

$t_{\min}$	$\Delta E_{293 \text{ nm}}$
0,5	0,011
1	0,037
2	0,060
3	0,073
4	0,081
5	0,086
6	0,087
7	0,088
8	0,089
9	0,090
10	0,090
11	0,089
12	0,089

Die Uricase-Charge war dieselbe wie unter 1.).

Die Eigenextinktion der Uricase betrug bei
einer Verdünnung von 1 : 100 0,035.

Wegen der hohen Uricase-Eigenextinktion und dem schnellen Reaktionsablauf von 8 min führten wir noch eine zweite Messung mit einer Uricase-Verdünnung von 1 : 200 durch.

Wir erhielten folgende Meßreihe:

$t_{\min}$	$\Delta E_{293 \text{ nm}}$
1	0,004
2	0,029
3	0,052
4	0,067
5	0,074
6	0,080
7	0,083
8	0,084
9	0,087
10	0,087
11	0,088
12	0,088
13	0,089
14	0,089
15	0,089
16	0,089

Eigenextinktion der Uricase = 0,017.

20 Minuten Wartezeit nach Uricase-Zusatz mußten nach dieser Meßreihe für den Beginn einer Messung immer genügen, da die Reaktion nach spätestens 14 Minuten abgelaufen war.

Der Ablauf der Reaktion bei Uricase-Verdünnung 1 : 100 und 1 : 200 sowie die entsprechende Abnahme der Harnsäurekonzentration in der Küvette mit Uricase-Zusatz sind in Abb. E. II zu sehen.

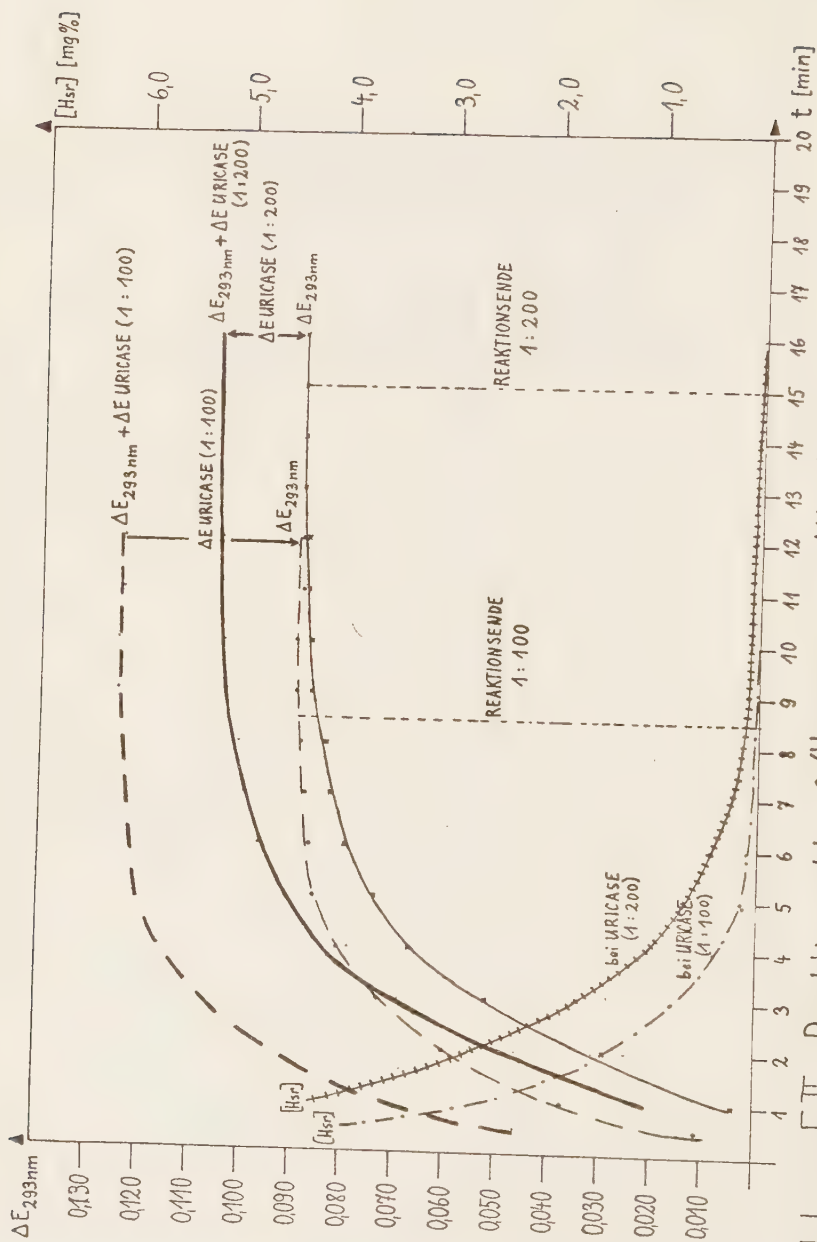


Abbildung E II Reaktionsablauf (Harnsäure $\rightarrow$ Allantoin) bei zwei verschiedenen Uríkaseverdünnungen (1:100 und 1:200)

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. Sowohl bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % als auch bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % konnte zwischen den beiden Allopurinol-Dosierungen (3 x 100 mg Allopurinol/die, morgens, mittags, abends, bzw. 3 x 100 mg Allopurinol/die, morgens auf einmal) kein signifikanter Wirkungsunterschied auf die Harnsäureausscheidung im Urin nachgewiesen werden.
2. Beide Allopurinol-Dosierungen senken die Harnsäureausscheidung im Urin in gleicher Weise.
3. Zur Senkung der Harnsäureausscheidung und der Behandlung von Harnsäuresteinen kann das neue Dosierungsschema von 3 x 100 mg Allopurinol/die (morgens) die bisherige Gabe von 3 x 100 mg Allopurinol/die (morgens, mittags und abends) ersetzen.
4. Ob die Wirkung einer einzelnen Tablette zu 1 x 300 mg Allopurinol der von uns untersuchten Gabe von 3 Tabletten zu je 100 mg Allopurinol (auf einmal) gleichwertig ist, muß getrennt untersucht werden.
5. Die bisherigen Basis-Diäten (purinarmer Standard- bzw. purinfreie Formel-Diät) können durch die von uns erstmals verwendete, mit Fertiggerichten modifizierte Formel-Diät, ersetzt werden.
6. Die Versuchsdauer kann bei einer schmackhaften Kost verlängert werden.
7. Die Exaktheit der Versuchsergebnisse kann verbessert werden, da sich bei schmackhafter Kost mehr Probanden zur Verfügung stellen.

F. LITERATUR

1. AHRENS jr.:
Progress and Proceeding in Nuclein acids.
Amer. J. of clin. Nutrit. 29,336 (1951)
2. ALBRITTON, E.C. (Herausgeber):
Handbook of biological data: Standard
values in nutrition and metabolism.
W.B. SOUNDERS, Philadelphia (1954), S. 241.
3. BENEDICT, J.D., P.H. FORSHAM and D. STETTEN, jr.:
The metabolism of uric acid in the normal and
gouty human, studied with the acid of isotopic
uric acid.
J. biol. Chem. 181,193 (1949).
4. BERLINER, R.W., J.G. HILTON, T.F. YÜ and T.J.KENNEDY jr.:
The renal mechanism for urate ecretion in man.
J. clin. Invest. 29., 396 (1950).
5. CAVALLI-SFORZA, L.:
Biometrie, Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik.
(Übersetzung) bearbeitet von LORENZ, R.J., Gustav-Fischer-
Verlag, Stuttgart 1969.
6. CHALMERS, R.A., HANNEL.KRÖMER, SCOTT J.T. and WATTS R.W.E.:
A Comparative Study of the Xanthine Oxidase Inhibitors Allo-
purinol and Oxypurinol in Man.Medical Professional Unite,
St. Bartholomew's Hospital, London, and the Kennedy Institute of
Rheumatologie, London. (Received 25 April 1968)
7. DU BOIS, D. und E.F. DU BOIS:
Nomogramm zur Bestimmung der Körperoberfläche.
Arch. intern. Med. 17, 863 (1916).
8. ELION G.B. and HITCHINGS G.H.:
Bindings of substrates and inhibitors to xanthine oxidases
from different species.
6th Int. Cong. Biochem, IV-42, New-York 1964

9. ELION G.B.:
Enzymatische und metabolische Studien mit
Allopurinol (Übersetzung). Symposium on Allopurinol.
Am. Rheum. Dis. (1966), 25,608.
10. ELION, G.B., KOVENSKY, A. and HITCHINGS, G.H.:
Metabolic Studies of Allopurinol, on Inhibitor
of Xanthine Oxidases. The Wellcome Research
Laboratories, Burroughs Wellcome & Co. (USA)
Inc. Tuckalwe, N.Y., and METZ, E. and RUNDLES,
R.W., Duke University School of Medicine,
Durham, N.C., USA 1966
11. FRANKE, H.:
Manuskript und Vortrag.
Thieme Verlag 1969
12. GAMP, A., KNICK, B. und SCHILLING, A.:
Behandlung der chronischen Gicht durch Hemmung der
Harnsäurebildung mit Allopurinol,
Med. Klin. 61, 1791 (1966).
13. GEIGY, J.R. AG:
Documenta Geigy. Wissenschaftliche Tabellen.
Basel, Schweiz, (1969)
14. GRIEBSCH, A. und ZÖLLNER, N.:
Über die dosis-abhängige Wirkung oral verabreichter
DNA und RNA auf Harnsäure-Spiegel und Harnsäure-
Ausscheidung des Gesunden und des Hyperuricämikers.
Hoppe-Seyler's Z. physiol Chem. 351 (1970): 1305
15. GRIEBSCH, A. und ZÖLLNER, N.:
Harnsäureplasma-Spiegel und renale Harnsäureausscheidung
bei Belastung mit Algen, einer purinreichen Eiweiß-
quelle. Verhandlungen der Deutschen Gesellsch. für
innere Med. 77, Band 1971 (in Druck).

16. GRIEBSCH, A. und ZÖLLNER, N.:
Aktuelle Probleme der Gicht.
Medizin heute, Sonderdruck aus Heft 12/1972.
17. GRIEBSCH, A. und ZÖLLNER, N.:
Effects of ribonucleotides given orally on uric acid production in man. Adv. Exp. Med. Biol. 41: 443 - 9, 1974.
18. GRÖBNER, W.:
Der unterschiedliche Einfluß von Allopurinol auf die endogene und exogene Uratquote.
European J. clin. Pharm. Vol. 3 Nr. 1 (Sept. 1970 im Springer-Verlag). (Berlin - Heidelberg - New-York).
19. GÜNTHER, R., KNAPP, E.:
Der Einfluß von Allopurinol (Zyloric) auf Harnsäure, Kreatinin, Nüchtern-Blutzucker und Plasmalipide bei Gichtkranken.
Wien, Klin. Wschr. 82, 5, 78 - 82 (1970).
20. GUTMAN, A.B. and T.F. YÜ:
Renal function in gout.
Amer. J. Med. 23, 600 (1957).
21. GUTMAN, A.B., T.F. YÜ and L. BERGER:
Tubular secretion of urate in man.
J. clin. Invest. 38. 1778 (1959)
22. HENNINGS, E. und MERTZ, D.P.:
Uricopathie beim Jugendlichen. Besonderheiten im klinischen Bild.
München, med. Wochenschr. 113, Jahrg. 1971, Nr. 13 (458 - 462).
23. HITCHINGS, G.H.:
Effects of Allopurinol in Relation to Purine Biosynthesis.
Lesson I Biochemistry and Metabolism. Am. rheu. Dis. (1966), 25, 601.

24. HONETZ, N. und KOTZAUREK, R.:
Klinische Erfahrungen mit Allopurinol (4-Hydroxy-
pyrazolo-(3,4-d)-pyrimidin) bei Gicht und Hyperuri-
kämie.
Wiener klin. Wochenschrift. Sonderdruck aus 79. Jahrg.
(1967), Nr. 38, S. 695 - 700
25. KELLEY, W.N. and WYNGAARDEN, J.B.:
Effect of Dietary Purine Restriction, Allopurinol, and
Oxypurinol on Urinary Excretion of Ultraviolet-Absorbing
Compounds.
Clin. Chem., Vol. 16, Nr. 8, 1970.
26. KRUPP, M.A., CHATTON, M.J. et al.:
Current Diagnosis & Treatment, 1973, Lange Medical
Publications,
Los Altos, California, U.S.A.
27. MARSH, W.H., FINGERHUT, B. und KIRSCH, E.:
Automatische Harnstoff-N-Bestimmung.
Americ. I. clin. Path. 28, 681, (1957)
28. NUGENT, C.A. and TYLER, F.H.:
The renal excretion of uric acid in patients with
gout and nongouty subjects. J. clin. invest. 38,
1890 (1959)
29. NUGENT, C.A., W.D. MAC DIARMID and F.H. TYLER:
Renal excretion of urate in patients with gout.
Arch. Intern. Med. 113, 115 (1964)

30. NUGENT, C.A.:
Renal urate excretion in gout studied by
feeding ribonucleid acid,
Arthritis rheumat. 8, 671 (1965)
31. PETERS, J.P. and ROCHAMEL: (Herausgeber: N. ZÖLLNER)
Die renale Ausscheidung der Harnsäure: Progress in
Nephrologie.
Springer-Verlag 1969 (Aus dem Symposium der Gesellschaft
für Nephrologie, 21. - 23. Sept. 1967 in Lausanne).
32. PRAETORIUS, E. and POULSEN, H.:
Enzymatic determination of uric acid with detailed
directions.
Scand. Lab. Invest. 5, 273, (1953).
33. RUNDLES, R. W., METZ, E.N., and SIBERMANN, H.R.:
Allopurinol in the treatment of gout.
Am. Int. Med. 64, 229, 1966.
34. RUNDLES, R.W.:
Metabolic effects of Allopurinol and Allo-Xanthine.
Am. rheum. Dis. (1966) 25, 615.
35. SCHILLING, F.:
Gicht-Diagnose, Differential-Diagnose und Therapie.
Sonderdruck aus "Die Ärztl. Fortbildung", Band XVI,
1967, Heft 1.
36. SEEGMILLER, J.E., GRAYZEL, E.J., LASTER, L. and LIDDLE, L.:
Uric acid production in gout.
J. clin. Invest. 49, 1304 (1961)
37. SEEGMILLER, J.E., GRAYZEL, A.J., HOWELL, R.R. and PLATO, C.:
The renal excretion of uric acid in gout.
J. clin. Invest. Vol. 41, No. 5 (1962).

38. SIEGENTHALER, W. (Herausgeber):
Klinische Pathophysiologie.
Stuttgart, Thieme-Verlag (1970), 733.
39. SKEGGS, L.T.:
Automatische Harnstoff-N-Bestimmung.
Americ. I. clin. Path., 28.311 (1957).
40. STEVENS, D.L., SKEGGS, L.T. CHASSON, A.L.,
GRADY, H.J., and STANLEY, M.A.:
Automatische Kreatinin-Bestimmung.
J. clin. Path. 35, 83 (1961)
41. VAHLENSIECK, W.:
Methodik der peroralen Chemolitholyse und
Dauer der Prophylaxe bei Harnsäuresteinen.
Die medizin. Welt, 5. Sept. 1970 Nr. 36, Sonderdruck.
42. WASLIEN, C.J., CALLOWAY and MARGEN, S.:
Uric acid production in men fed graded amounts of
egg protein and yeast nucleic acid.
Am. J. clin. Nutrition, Vol 21, No. 9, pp. 892 - 897
(1968)
43. WASLIEN, C.J., D.H. CALLOWAY, S. MARGEN and F. COSTA:
Uric acid levels in men fed algae and yeast as protein
sources.
In: 296 - J. of food Science - Vol 35 (1970)
44. ZÖLLNER, N.: (Herausgeber)
Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoff-
wechselkrankheiten.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1957)

45. ZÖLLNER, N.:
Moderne Gicht-Probleme, Äthiologie, Pathogenese,
Klinik. Ergeb. inn. Med. und Kinderheilkunde
(Springer-Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg).
14. Bd. (1960)
46. ZÖLLNER, N.:
Gicht
Der Internist I(1960) 333.
47. ZÖLLNER, N.:
Eine einfache Modifikation der enzymatischen Harn-
säure-Bestimmung. Normalwerte in der deutschen Bevöl-
kerung.
Z.Klin. Chemie, 1. Jahrg. Heft 6 (1963) 178.
48. ZÖLLNER, N.:
Physiologie und Pathophysiologie der Harnsäure
Praxis 53, 1122 (1965a)
49. ZÖLLNER, N.:
Formeldiäten bei Untersuchungen zur Purinbilanz.
Wissenschaftl. Koll. d. Med. Fak. der Univ. München,
131. Kolloquium, 26. Jan. 1972 in Fortschr. Med.
90. Jahrg. (1972) Nr. 20/21.
50. ZÖLLNER, N. und A. GRIEBSCH:
Diet and Gout.
Adv. Exp. Med. Biol. 41: 435 - 42, 1974.
51. ZÖLLNER, N. und GRÖBNER, W.:
Prognosenverbesserung der Gicht durch geeignete
Therapie.
LVM Heft 6 (1971)

52. ZÖLLNER, N. und SCHATTENKIRCHNER, M.:
Allopurinol in der Behandlung der Gicht und der
Harnsäure-Nephrolithiasis.
Dtsch. med. Wschr. 92, 654 (1967)

LEBENS LAUF

Am 4. März 1949 wurde ich, Malka A r a n o w i c z, als erstes von zwei Kindern des Kaufmanns Jermian Aranowicz, in München geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule trat ich in das Neusprachliche Gymnasium des Max-Josef-Stifts in München, Mühlbauerstr. 15, ein.

Ich besuchte diese Schule neun Jahre lang und schloß sie 1968 mit dem Abitur ab.

Nachdem ich in München 1 Semester Naturwissenschaften studiert hatte, erhielt ich im Frühjahr 1968 die Zulassung zum Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München.

Im Herbst 1974 legte ich die Ärztliche Prüfung an der Universität München mit Erfolg ab.

DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. N. Zöllner gilt mein besonderer Dank, da er mir freundlicherweise das Thema der Arbeit überließ und mir die Möglichkeit gab, meine Arbeit an seiner Klinik durchzuführen.

Herrn Dr. Griebisch möchte ich dafür danken, daß er mir mit seinem Rat stets zur Seite stand.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Gröbner möchte ich für seine freundliche Unterstützung besonders danken.

